

Aus der Chirurgischen Abteilung des Städtischen
Krankenhauses Neukölln

Ärztlicher Direktor:

Professor Dr. med. Emil-Sebastian Bücherl

Vergleichende Untersuchungen über
freie Autotransplantation von
Nebennieren bei Ratten

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Sibylle Stockmann geb. v. Borries
aus Berlin

1969

Aus der Chirurgischen Abteilung des Städtischen
Krankenhauses Neukölln

Ärztlicher Direktor:

Professor Dr. med. Emil-Sebastian Bücherl

Vergleichende Untersuchungen über freie Autotransplantation von Nebennieren bei Ratten



Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der

Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Sibylle Stockmann geb. v. Borries

aus Berlin

Dekan: Professor Dr.med. Hans Wolfgang S p i e r

Referent: Professor Dr.med. Emil-Sebastian B ü c h e r l

Korreferent: Professor Dr.med. Wilhelm B r o s i g



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 26.10.1967

Meinen Eltern

D i s p o s i t i o n

A. Einleitung und Begründung der Arbeit

1. Definitionen verschiedener Begriffe in der Transplantationsforschung
2. Allgemeines über Transplantation
3. Transplantation endokriner Organe
4. Nebennierentransplantation

B. Material und Methodik

1. Operationstechnik und Transplantation
2. Hormonapplikation
3. Blutentnahmen
4. Zählung der Eosinophilen Zellen mit Leukozyten im Blut
5. Statistische Auswertung der Überlebenszeit
6. Anfertigung der Diagramme
7. Pflege der Ratten

C. Ergebnisse

1. Allgemeines Verhalten der Tiere
2. Besprechung der einzelnen Serien
3. Übersicht über diejenigen Tiere, die nach der Transplantation überlebten

D. Diskussion

1. Diskussion derjenigen Kriterien, die auf den jeweiligen Funktionszustand des Transplantates hindeuten
 - a) die Überlebenszeit
 - b) das Gewicht
 - c) das Verhalten der Tiere
 - d) die Anzahl der Eosinophilen Zellen mit Leukozyten
2. Diskussion über die verschiedenen Transplantationsorte
3. Diskussion über die Transplantationsart
4. Diskussion über Hormongaben nach der Transplantation

E. Zusammenfassung

Einleitung

Das Interesse an der Transplantationsforschung hat in den letzten Jahren wiederum erheblich zugenommen. Ein gewisser Höhepunkt war bereits um die Jahrhundertwende und zu Zeiten Erich Lexers erreicht. Namen wie die von Reverdin, Thiersch, Rehn, Carraro, Carrel, Davis, Halsted, Christiani, Axhausen, Loeb u.a. sprechen für die Aktivität, die damals auf dem Gebiet der Transplantationsforschung herrschte.

Danach kam allerdings eine Periode geringen Interesses, bis vielleicht stimuliert durch die Arbeiten von Medawar und Burnet jetzt umfangreiche Studien folgten. Es wurden die Transplantation der Niere (Dempster; Murray, Merrill; Hume; Brosig), der Lunge (Lanari; Hardin; Bücherl), der Leber (Welch; Goodrich) und selbst des Herzens (Mann; Sayegh and Creech; Bücherl) in das Arbeitsprogramm mit aufgenommen. So kann heute gesagt werden, daß man die meisten Organe und Gewebe zumindest zu transplantieren versucht hat. Die rein operativ technischen Probleme sind zwar zum größten Teil gelöst, jedoch nicht in jeder Beziehung voll befriedigend. Hauptsächlich stehen nach wie vor immunpathologische Überlegungen im Vordergrund.

Unter Transplantation versteht man die Verpflanzung von Organen und Geweben. Je nachdem welchen Weg man bei der Transplantation beschreitet, unterscheidet man verschiedene Arten.

<u>Substantiv</u>	<u>Adjektiv</u>	<u>Definition</u>
Autotransplantat	autolog autogen	Derselbe Organismus ist sowohl Spender, als auch Empfänger. Beispiel: Übertragung von Haut von einer Körperstelle auf eine andere.
Isotransplantat	isolog isogen syngen	Spender und Empfänger sind zwar verschiedene Individuen, aber genetisch gleich. Beim Menschen handelt es sich um eine Transplantation zwischen eineiigen Zwillingen, bei Tieren innerhalb von Inzuchtstämmen.
Homotransplantat	homolog	Es wird innerhalb derselben Spezies transplantiert, jedoch sind Spender und Empfänger nicht erbgleich.
Allotransplantat	allogen	Beispiel: Übertragung einer Niere von Mensch zu Mensch.
Heterotransplantat	heterolog	Hier unterscheiden sich Spender und Empfänger in ihrer Spezies.
Xenotransplantat	xenogen	Beispiel: Übertragung eines Kalbsknochens auf den Menschen (Kieler Knochenspan).

(Anmerkung: Die neuen Begriffe wurden der Arbeit von G.D. Snell 1964 entnommen.)

Weiterhin werden nach Longmire homostatische von homovitalen Transplantaten abgegrenzt. Als homostatische Transplantate sind z.B. Knochen, Knorpel, Sehnen, Faszien und Blutgefäße zu bezeichnen. Die zellulären Elemente brauchen die Transplantation nicht zu überleben, da die oben genannten Organe für den Organismus häufig nur als Brücke dienen. Aus diesem Grunde werden sie heutzutage auch von vornherein in devitalisiertem Zustand übertragen und eignen sich ganz besonders zur Aufbewahrung in sogenannten Organbanken (Woodruff; Herzog). Demnach werden diese Transplantate auto-, homo- und heterolog ohne Schwierigkeiten übertragen, zumal sie in devitalisiertem Zustand immunologisch inert sind (Longmire; Cannon; Weber).

Bei homovitalen Transplantaten wie z.B. endokrinen Drüsen oder der Haut besteht dagegen die Notwendigkeit, daß die Zellen die Transplantation überleben und funktionstüchtig bleiben, da das Transplantat sonst seinen Sinn verfehlen würde. So kann bei endokrinen Organen nur dann von einer erfolgreichen Transplantation gesprochen werden, wenn die Funktion der Zellen und des gesamten Organes in Form der Hormonproduktion noch gewährleistet ist (Smith). Für andere parenchymatöse Organe (Leber, Niere) gilt ähnliches.

Autologe Transplantationen werden von vornherein aussichtsreicher verlaufen als homo- oder heterologe, da die immunologischen Reaktionen der Antikörperbildung gegen genetisch fremdes Gewebe, die jene meistens zum Scheitern verurteilen, hier nicht ablaufen (Dempster; Woodruff; Scheiffart). Bekanntlich werden Homo- oder Heterotransplantate, seien sie nun frei wie die Haut oder mit unmittelbarer Vaskularisierung verpflanzt wie z.B. Niere und Leber, auf Grund ihrer Histoinkompatibilität (genetische Unterschiedlichkeit) nach verschieden langer Zeit vom Empfängerorganismus abgestoßen. Es handelt sich bei dieser sog. Homotransplantatreaktion um eine typische Antigen-Antikörper Reaktion (Billingham, Brent, Medawar). Die Antigenität des homo- bzw. heterologen Transplantates ruft im Empfängerorganismus eine Antikörperbildung hervor, welche hauptsächlich aus zellgebundenen Antikörpern bestehen soll (Ricken und Vorlaender; Woodruff). Bei freien Homotransplantaten wie der Haut kommt es zunächst zu einer Vaskularisierung des Transplantates, bevor nach einer gewissen Latenzperiode die Antikörperproduktion und schließlich die Abstoßung des Transplantates erfolgt (Woodruff). Letztere zeigt sich an mit dem Einwandern von Plasmazellen, Lymphozyten und Histiozyten und endet mit der Nekrose des Transplantates

(Ricken und Vorlaender). Bei den Homotransplantaten mit unmittelbarer Vaskularisierung kommt es zu einer fortschreitenden Schwellung der Organe, auch wandern Plasmazellen und lymphoide Zellen ein. Als Endzustand resultiert wiederum die Abstoßung. Autotransplantate mit sofortiger Herstellung eines Gefäßanschlusses heilen praktisch immer mit voll erhaltener Funktion ein. Bei den freien Autotransplantationen wird das Schicksal des Transplantates lediglich durch die mögliche Ernährung durch Diffusion und die Schnelligkeit der Gefäßeinsprossung beeinflusst (Knake). Dabei überstehen bradytrophe Organe (Faszien, Sehnen u.a.) eine Unterbrechung der Blutzufuhr weit besser, als hochdifferenzierte, wie es z.B. die endokrinen sind. Aus diesen Gründen ist daher dem Transplantationsort mit seiner Gefäßversorgung besondere Beachtung zu schenken. Fett- und Bindegewebe werden für eine schnelle Gefäßeinsprossung nicht sehr geeignet sein, während Milz, Ovar und Muskulatur günstige Bedingungen bieten sollen (Zuidema; Ingle and Hales; Komrad; Wyman).

Zufuhr verschiedener Substanzen z.B. von Hormonen können ebenfalls Einfluß auf das Einwachsen und Überleben von Transplantaten nehmen (Blumenthal; Krohn; Woodruff). Insbesondere bei der Transplantation endokriner Organe scheinen die Hormone keine unwesentliche Rolle zu spielen. Bereits im Jahre 1909 äußerte Halsted die Ansicht, daß Transplantationen endokriner Organe dann besonders erfolgreich verlaufen, wenn der Empfänger einen hochgradigen Mangel des entsprechenden Hormones aufweist. Heute nimmt man demgegenüber an, daß die bei Hormonmangelzuständen erhöhte Ausschüttung des tropen Hormones die Ursache für das bessere Überleben der Transplantate ist (Woodruff). Autologe und homologe Transplantationen verschiedenster inkretorischer Organe wie Hypophyse (Brooks), Schilddrüse (Zuidema et al; Gough; Malcolm et al; Blumenthal),

Nebenschilddrüse (Jordan et al; Gaillard), Ovar (Deanesly; Billingham and Parkes; Krohn; Smith), wurden mit unterschiedlichen Erfolgen vorgenommen. Dabei sind die endokrinen Organe zwei verschiedenen Behandlungsweisen bei der Transplantation zugänglich. Während Leber, Niere und Herz eigentlich nur eine Transplantation des kompletten Organes zulassen, um funktions-tüchtig zu bleiben, wurde für endokrine Drüsen auch eine frag-mentierte Transplantation als erfolgversprechend vorgeschlagen. Ein sofortiger Gefäßanschluß, wie bei der Transplantation des Herzens oder der Niere, ist hier also nicht möglich. Überhaupt erfolgte die Transplantation auch kompletter endokriner Organe meistens ohne sofortigen Gefäßanschluß! (s.o.) Zudem hält eine fragmentierte Verpflanzung für sehr vorteilhaft und Knake und Engelbart bezeichnen die Transplantation endokriner Organe in Form von Rasiermesserschnitten als die Methode der Wahl. E. Knake bezieht sich dabei auf den von O. Warburg definierten Begriff der Grenzschnittdicke. Das Ideal ist bei dieser Methode, die Rasiermesserschnitte so dünn zu schneiden, daß die Gewebs-stücke solange durch Diffusion ernährt werden, bis eine aus-reichende Vaskularisation erfolgt ist. Ganz im Gegensatz dazu lehnt Dempster die Fragmentation völlig ab. Als sinnvoll be-trachtet er, auch bei endokrinen Organen, allein die Transplan-tation des ganzen Organes mit sofortigem Gefäßanschluß. Den ersten umfassenden Überblick über Nebennierentransplantatio-nen gab Erich Lexer im Jahre 1919. Es sei hier auf Tabelle A verwiesen. Tabelle B faßt Nebennierentransplantationen späterer Jahre zusammen. Brooks hat 1962, also 43 Jahre später als Lexer, erneut den derzeitigen Stand der Transplantationsfor-schung mit Nebennieren aufgezeigt. Während Lexer in seinem Resümé feststellt, daß sich nach den beschriebenen negativen Ergebnissen die Nebenniere überhaupt nicht für die Transplan-tation eigene, berichtet Brooks über eine Reihe von erfolg-reichen Transplantationen bei verschiedenen Forschern (Ingle and Higgins; Woodruff; Butcher; Bernstein; Jaffé; Brooks).

Name des Autors		Transplantationsort	Versuchstier
Canalis	1887	Niere	Kaninchen
Boinet	1895	intraperitoneal	Ratten
Poll	1898	subcutan Muskulatur	Ratten
Christiani + Christiani	1902	intraperitoneal	Ratten
Schmieden	1902 1903	Niere	Kaninchen
Busch	1906	Niere	Kaninchen
Coenen	1906	Milz	Hunde
Crowe + Wislocki	1914		Hunde

Tabelle A: Nebennierentransplantationen, die um die Jahrhundertwende vorgenommen wurden. Zusammengestellt nach den Beschreibungen von E. Lexer und M.F.A. Woodruff. Es wurden lediglich die freien autologen Transplantationen berücksichtigt.

Name des Autors		Transplantations- ort	Versuchstier
Jaffé	1927	Muskulatur	Meer- schweinchen
Johnson + Johnson	1931		Hunde
Wyman + tum Suden	1937	Muskulatur	Ratten
Ingle + Higgins	1938	Ovar	Ratten
Mc Phail + Read	1942	Neben die Nierenkapsel	Mäuse
Butcher	1948	Vena Porta	Ratten
Woodruff + Boswell	1953	Ovar	Ratten
Bernstein	1959	Vena Porta	Ratten
Brooks et al	1960	retroperito- neal	Ratten

Tabelle B: Übersicht über weitere autologe freie Neben-
nierentransplantationen.

Dabei handelt es sich im wesentlichen um autolog verpflanzte Nebennieren. Allerdings variieren die Erfolgsraten bei den einzelnen Forschergruppen doch augenscheinlich. Über gelungene Autotransplantationen berichtet Woodruff bei 8 Tieren, Bernstein gelang bei 11 von 12 Ratten eine erfolgreiche autologe Nebennierentransplantation. Bei Versuchen die Nebenniere autolog zu transplantieren erzielte Butcher in 70-80% Erfolge, Ingle and Higgins bei 50% seiner Ratten und Brooks lediglich bei 29%. So scheint auch heutzutage die autologe Nebennierentransplantation nicht ohne weiteres zu gelingen (Brooks).

Homologe Nebennierentransplantationen wurden von den oben genannten Forschern ebenfalls versucht, jedoch kam es in fast allen Fällen zu der erwähnten Homotransplantatreaktion, d.h. die Transplantate wurden abgestoßen (Woodruff; Brooks; Jaffé; Dempster). Nach Brooks sind die wenigen erfolgreichen Homotransplantationen der Nebenniere wahrscheinlich auf methodische Fehler zurückzuführen, da häufig eine Transplantation innerhalb von Inzuchtstämmen nicht ausgeschlossen wurde. Vereinzelt erfolgreiche Homotransplantationen werden von Parkes und Wyman und tum Suden berichtet.

Die meisten Versuche über Nebennierentransplantationen wurden an Ratten vorgenommen, nur wenige an anderen Nagetieren z.B. Meerschweinchen (Jaffé). Freie Autotransplantate bei Hunden zeigen keine ausreichende Funktion, um die Tiere am Leben zu erhalten (Blodinger, Klebanoff, Laurens). Auch Johnson und Johnson erzielten ebenfalls bei Hunden keine Erfolge. Allein Dempster konnte durch sofortigen Gefäßanschluß der autolog verpflanzten Nebenniere positive Ergebnisse bei Hunden verzeichnen. Verpflanzte er die Nebennieren auf diese Weise jedoch homolog, so verliefen sämtliche Versuche negativ. Auch beim Menschen wurden Nebennierentransplantationen versucht (Woodruff; Frankson; Beer und Oppenheimer). Frankson et al extirpierte bei 5 Patienten mit Cushing Syndrom beide Nebennieren und verpflanzte Teile davon

autolog. Die Experimente sollen erfolgreich verlaufen sein; als Kriterium für das Funktionieren der Transplantate galt die 17-Ketosteroidausscheidung. Homologe Nebennierentransplantationen bei Patienten mit Morbus Addison verliefen nicht sicher erfolgreich (Beer und Oppenheimer; Woodruff) und sind keine therapeutische Alternative zur medikamentösen Substitutionstherapie. Trotzdem wäre nach Woodruff eine erfolgreiche Nebennierentransplantation die bessere Behandlungsmethode beim M. Addison und also anzustreben.

Leider ist daran allerdings noch nicht zu denken. Jedoch stellt sich die Frage, ob man heute noch so pessimistisch sein muß, wie zu Lexers Zeiten. Lexer schrieb damals: "An eine günstige Beeinflussung oder gar Heilung jener Krankheiten, die infolge Zerstörung des Nebennierensystems entstehen, mittels der Transplantation ist daher überhaupt nicht zu denken". Wenn man an eine Nebennierentransplantation beim Menschen denkt, so kommt eigentlich hauptsächlich die homologe in Betracht. Um aber eine erfolgreiche Homotransplantation vornehmen zu können, ist als Voraussetzung zu fordern, daß die Autotransplantation der Nebenniere ohne Schwierigkeiten gelingt. Die vorliegenden Untersuchungen auf diesem Gebiet lassen zunächst die unterschiedlichen Ergebnisse und Auffassungen nicht ohne weiteres verstehen. So schien es sinnvoll, neue experimentelle Untersuchungen anzustellen, um zur Klärung verschiedener Fragen beizutragen. Zwar stellten wir uns bei den Versuchen über autologe Transplantation der Nebenniere die folgenden drei Aufgaben:

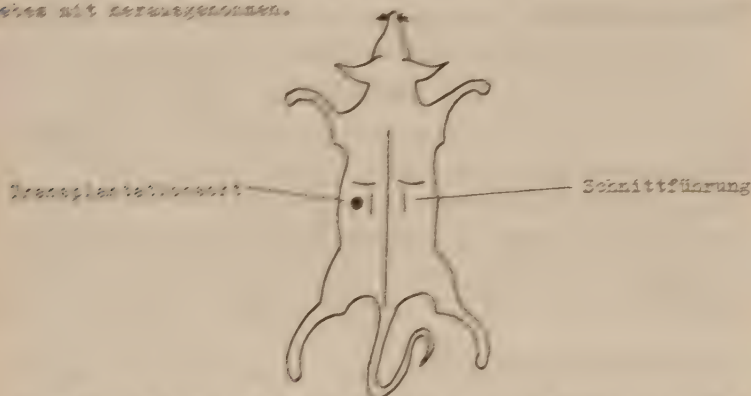
1. Einfluß des Transplantationsortes auf das Transplantat?
2. Unterscheiden sich fragmentierte Transplantate von in toto verpflanzten?
3. Wie verhalten sich die Transplantate nach Hormonzufuhr?

Material und Methodik

Die Versuchstiere wurden aus 107 männlichen und weiblichen Farnen der Sprague Dawley Linie beschaffen, lediglich in der Serie E wurden allein weibliche Tiere verwendet. Die Farnen hatten ein Alter von 30 - 60 Tagen und es wurde darauf geachtet, daß weibliche Tiere nicht trächtig waren.

Operationstechnik

1. Die **A d r e n a l e k t o m i e** wurde in möglichst leichter Narkose und unter sterilen Bedingungen vorgenommen. In einer Rückenlage wurden beide Nebennieren sorgfältig mit Hilfe von zwei sorgsameren Schere entfernt. Dabei wurde möglichst schonend vorgegangen und ein großer Teil des perirenal Fettgewebes mit herausgenommen.



2. Die **T r a n s p l a n t a t i o n** wurde folgendermaßen ausgeführt. Die Nebennieren wurden von dem sie umgebenden Fettgewebe unter Verwendung der Zange vorsichtig befreit und kurz in Tyrosinlösung aufbewahrt (maximal 10 min.). In verschiedenen Versuchsserien wurden bei 40 Tieren beide Nebennieren komplett und bei 44 fragmentiert verpflanzt.

Für die fragmentierte Transplantation wurden von den Nebennieren mit einer Rasierklinge ca 1 mm dünne Scheibchen angefertigt.

a) Transplantation auf die Bauchmuskulatur

Die Nebennieren wurden gemeinsam auf die Bauchmuskulatur (Muskel-faszie entfernt) neben dem linken dorsolumbaren Schnitt trans-plantiert.

b) Transplantation an das Ovar

Wie von Ingle and Hales angegeben, wurden beide Nebennieren in einer Sitzung an das Ovar der entsprechenden Seite fixiert, zwar mit Hilfe einer feinen Naht, welche durch Ovar und Nebenniere führte.

Hormonapplikation

1. Substitution mit Desoxycorticosteronacetat (DOCA)

Das Hormon wurde sofort im Anschluß an die Operation und am 2., 4., 6. und 8. Tag post operationem injiziert. Von der Firma Schering war vorgeschlagen worden, jeden 2. Tag 0,1mg Desoxycorticosteronacetat zu verabreichen, um adrenalekto-mierte Tiere am Leben zu erhalten. Da diese Menge jedoch teil-weise nicht ausreichte, was wir aus der Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Tiere schlossen, gaben wir bis zu 0,3mg.

2. Injektionen von ACTH

6 Tage lang wurden den Tieren täglich 0,8 IE ACTH-Depot injiziert.

Blutentnahmen

Blut wurde aus dem Schwanz der Ratten gewonnen. Dazu wurde der Schwanz etwas abgeschnitten und das austretende Blut mit einer Leukozytenpipette aufgesaugt. Sämtliche Blutentnahmen erfolgten in kurzer Äthernarkose. Die Blutentnahmen wurden dreimal vorgenommen: Vor der Operation, um den Kontrollwert zu erhalten, am 3. bis 4. Tag und am 6. bis 7. Tag nach der Transplantation bzw. Adrenalektomie.

Zählung der Eosinophilen Zellen mit Leukozyten im Blut

Die Zählung erfolgte nach der Methode von Randolph. In einer Leukozytenpipette wurde Blut bis zur Marke 1 aufgezogen und anschliessend Randolph'sche Lösung bis zur Marke 11 nachgefüllt. Beides wurde gut durchgeschüttelt und eine halbe Stunde später eine Schilling Kammer nach nochmaligem Schütteln beschickt. Bei der Auszählung wurde folgendermaßen vorgegangen:

Leukozyten: Sowohl die ungefärbten als auch die gefärbten wurden in 2 gegenüberliegenden Außenquadraten ausgezählt und addiert. Der Mittelwert aus 2 Zählungen wurde mit 50 multipliziert und somit die Gesamtzahl der Leukozyten im mm^3 erhalten.

Eosinophile Zellen: Die rot angefärbten Eosinophilen Zellen wurden in allen 4 Außenquadraten ausgezählt. Die Summe, die wieder aus dem Mittelwert von 2 Zählungen erhalten wurde, multiplizierten wir mit 25, um als Ergebnis die Anzahl der Eosinophilen Zellen nach Randolph im mm^3 zu erhalten.

Statistische Auswertung der Überlebenszeit (Baule)

Die durchschnittliche Überlebenszeit wurde mit Hilfe folgender Formel berechnet:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} (x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n)$$

Der mittlere Fehler der einzelnen Beobachtung wurde durch die Formel

$$\begin{aligned} m &= \sqrt{\frac{(\bar{x} - x_1)^2 + (\bar{x} - x_2)^2 + \dots + (\bar{x} - x_n)^2}{n - 1}} \\ &= \sqrt{\frac{(vv)}{n - 1}} \end{aligned}$$

erhalten.

Damit läßt sich der mittlere Fehler des Mittelwertes folgendermaßen berechnen:

$$\bar{m} = \frac{m}{\sqrt{n}}$$

An dieser Stelle sei noch darauf hingewiesen, daß bei allen Zahlenangaben die letzte Stelle auf- bzw. abgerundet worden ist.

Zeichenerklärung

$\bar{x}$ = Mittelwert

x = Einzelmessung (Überlebenszeit)

n = Anzahl der Einzelmessungen

m = mittlerer Fehler

(vv) = Summe der Quadrate der Abweichungen der Einzelmessungen vom Mittelwert

$\bar{m}$ = mittlerer Fehler des Mittelwertes

Anfertigung der Diagramme

Pro Serie wurden 2 Diagramme angefertigt. 1. Ein Diagramm über die absoluten Gewichtsmessungen von jedem Tier. Dabei mußten aus Gründen der Übersichtlichkeit verschiedene Maßstäbe angewendet werden. 2. Ein Diagramm, in dem das durchschnittliche Gewicht aller Tiere einer Serie gemeinsam in Prozent vom Ausgangsgewicht aufgetragen wurde. Diese Diagramme zeigen immer den gleichen Maßstab. Allerdings wurden die Gewichte hier nur bis zur durchschnittlichen Überlebenszeit aufgetragen, um wegen der kleinen Zahl, die länger überlebte, einen falschen Eindruck zu vermeiden.

Pflege der Tiere

Die Tiere wurden einzeln oder zu zweien gehalten und nur mit Rattenfutter der Firma Märkische Kraftfutterwerke Berlin gefüttert. Die Tiere erhielten reines Leitungswasser zu trinken. Nach dem Tode wurde jedes Tier sorgfältig sezziert.

E r g e b n i s s e

Die folgende Tabelle übermittelt einen Überblick über die Ergebnisse der einzelnen Versuchsreihen.

Allgemeines Verhalten der Ratten

Bei den totaladrenalektomierten Ratten der Serien A und Aa beobachteten wir ein zunehmendes Nachlassen der Aktivität. Während die Tiere anfangs noch im Käfig herumliefen und sich putzten, saßen sie später ruhig, zusammengekauert in einer Ecke. Sie zeigten keinerlei Abwehrreaktionen mehr, wenn man sie aus dem Käfig herausholte, sondern blieben sogar ruhig auf der Hand sitzen. Schließlich versiegte auch der Drang zur Wasser- und Futteraufnahme, ein Anzeichen des baldigen Endes. Kurz vor dem Tode konnten sich die Ratten kaum noch auf den Beinen halten, fielen öfter auf die Seite und zitterten am ganzen Körper.

In der beschriebenen Art und Weise verhielten sich auch alle Tiere der übrigen Serien, bevor sie ad exitum kamen.

Ein besonders krasses Beispiel gaben die verstorbenen Tiere der Serien C und H. Unter der Applikation von DOCA überstanden die Ratten die Operation gut und verhielten sich unauffällig. Mit dem Absetzen der Hormongaben traten jedoch nach ca 2 Tagen die oben dargestellten Symptome auf.

Die 10 Tiere, die überlebten, waren durch die Operation zwar etwas beeinträchtigt, verhielten sich aber nach wenigen Tagen völlig normal. Lediglich Tier 16 der Serie B zeigte anfänglich das beschriebene abnorme Verhalten, erholte sich jedoch schließlich.

Übersichtstabelle

Serie	Methode	Anzahl d. Tiere	Überl. Tiere	Überlebenszeit in Tagen
A	Totaladrenalektomie ohne Messungen	13 ^{10 w} 3 m	1 w	9,3 ± 1,09
Aa	Totaladrenalektomie mit Messungen	10 ^{2 w} 8 m	0	4,7 ± 1,16
B	Beide NN auf die Bauchmus- kulatur transplantiert fragmentiert	24 ^{15 w} 9 m	1 w 1 m	6,4 ± 0,74
D	Beide NN auf die Bauchmus- kulatur transplantiert komplett	10 ^{6 w} 4 m	1 w	9,2 ± 1,19
E	Beide NN an das Ovar transplantiert komplett	10 w	2 w	6,6 ± 1,03
C	Beide NN auf die Bauchmus- kulatur transplantiert fragmentiert 8 Tage DOCA	10 ^{6 w} 4 m	2 w	12,5 ± 0,38 (5,0 0,52) x
H	Beide NN auf die Bauchmus- kulatur transplantiert komplett 8 Tage DOCA	10 ^{6 w} 4 m	1 m	13,4 ± 0,24 (5,4 0,24) x
F	Beide NN auf die Bauchmus- kulatur transplantiert fragmentiert 6 Tage ACTH-Depot	10 ^{5 w} 5 m	0	6,9 ± 0,77
G	Beide NN auf die Bauchmus- kulatur transplantiert komplett 6 Tage ACTH-Depot	10 ^{5 w} 5 m	1 m	8,2 ± 1,4

NN steht für Nebennieren

w bedeutet weiblich, m männlich

x heißt durchschnittliche Überlebenszeit
nach Absetzen von DOCA

Besprechung der einzelnen Serien

Serie A (Totaladrenalektomie ohne Messungen)

Sämtliche Ratten wurden lediglich totaladrenalektomiert und außer der Operation keinen zusätzlichen Belastungen unterzogen. Es erfolgte weder die Zählung der Eosinophilen Zellen und Leukozyten, noch wurden tägliche Gewichtsmessungen vorgenommen.

In dieser Serie verstarben 12 von 13 Tieren nach durchschnittlich $9,3 \pm 1,09$ Tagen. Ein weibliches Tier überlebte die Entfernung beider Nebennieren.

Serie Aa (Totaladrenalektomie mit Messungen)

Bei dieser 2. Kontrollserie wurden nach der Totaladrenalektomie tägliche Gewichtsmessungen in den Vormittagsstunden vorgenommen. Außerdem wurden Blutentnahmen durchgeführt.

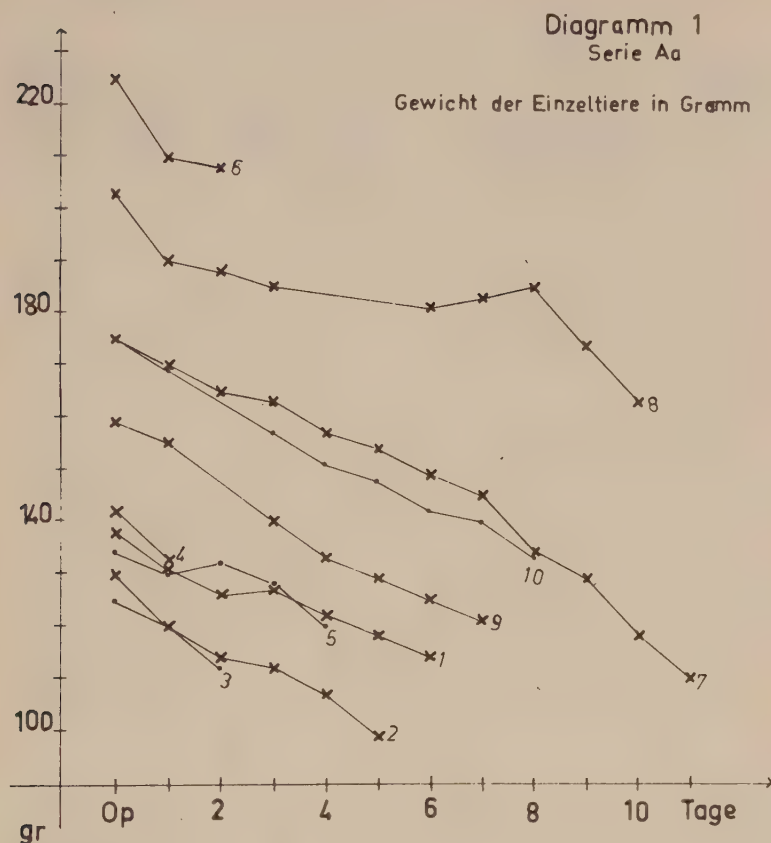
Es kamen hier alle 10 untersuchten Tiere nach durchschnittlich $4,7 \pm 1,16$ Tagen ad exitum.

Bei allen 10 Ratten trat nach der Adrenalektomie eine fortlaufende Gewichtsabnahme auf, wie es aus Diagramm 1 hervorgeht.

Bis zur durchschnittlichen Überlebenszeit von aufgerundet 5 Tagen verlieren die Tiere durchschnittlich 16,5% ihres Ausgangsgewichtes. Die prozentuale Gewichtsabnahme aller Tiere gemeinsam ist in Diagramm 1a aufgetragen.

Betrachtet man Tabelle 1, so fällt auf, daß bereits in der Kontrollzählung die Anzahl der Leukozyten und Eosinophilen Zellen erheblich schwanken. Es wurde davon abgesehen einen Durchschnittswert zu errechnen. Betrachtet man dagegen nur die Zählungen des Einzeltieres, so steigen Leukozyten und Eosinophile Zellen nach der Adrenalektomie an. Bei Tier 7, 8 und 10 ist das besonders deutlich.

Diagramm 1 und 1a: Gewichtsverläufe nach Totaladrenalectomie.



Gewicht in

%

100

90

Op 2 4 5 Tage

Diagramm 1a

durchschnittliches Gewicht in Prozent

Tabelle 1

Adrenalektomie mit Messungen

Serie Aa Tier Nr.	Vor der Op.	3 Tage p.op.	7 Tage p.op.
	Leuco- Eosino- zyten phile	Leuco- Eosino- zyten phile	Leuco- Eosino- zyten phile
1	23 250/375	22 350/700	+
2	7 400/ 75	19 250/500	+
3	6 800/225	+	+
4	8 000/ 50	+	+
5	7 650/200	13 650/400	+
		4 Tage p.op.	
6	22 150/175	+	+
7	8 000/300	12 900/375	16 400/975
8	13 600/350	27 750/675	27 450/850
9	7 000/175	11 550/175	+
10	7 500/175	10 600/225	33 950/600

Jedes verstorbene Tier wurde sorgfältig seziert, und es ergaben sich überall einwandfreie Verhältnisse.

Serie B (Fragmentierte Transplantation beider Nebennieren auf die Bauchmuskulatur)

Bei 24 Ratten wurden beide Nebennieren in Rasiermesserschnitten auf die Bauchmuskulatur transplantiert, und wie bei allen folgenden Serien Gewichtsmessungen und Zählungen der Leukozyten und Eosinophilen Zellen vorgenommen.

Dabei überlebten 2 Tiere, während die übrigen 22 nach durchschnittlich $6,4 \pm 0,74$ Tagen verstarben.

Diagramm 2: Gewichtsverläufe nach fragmentierter Nebennierentransplantation auf die Bauchmuskulatur.

Gewicht in
gr

Diagramm 2
Serie B

Gewicht der Einzeltiere in Gramm

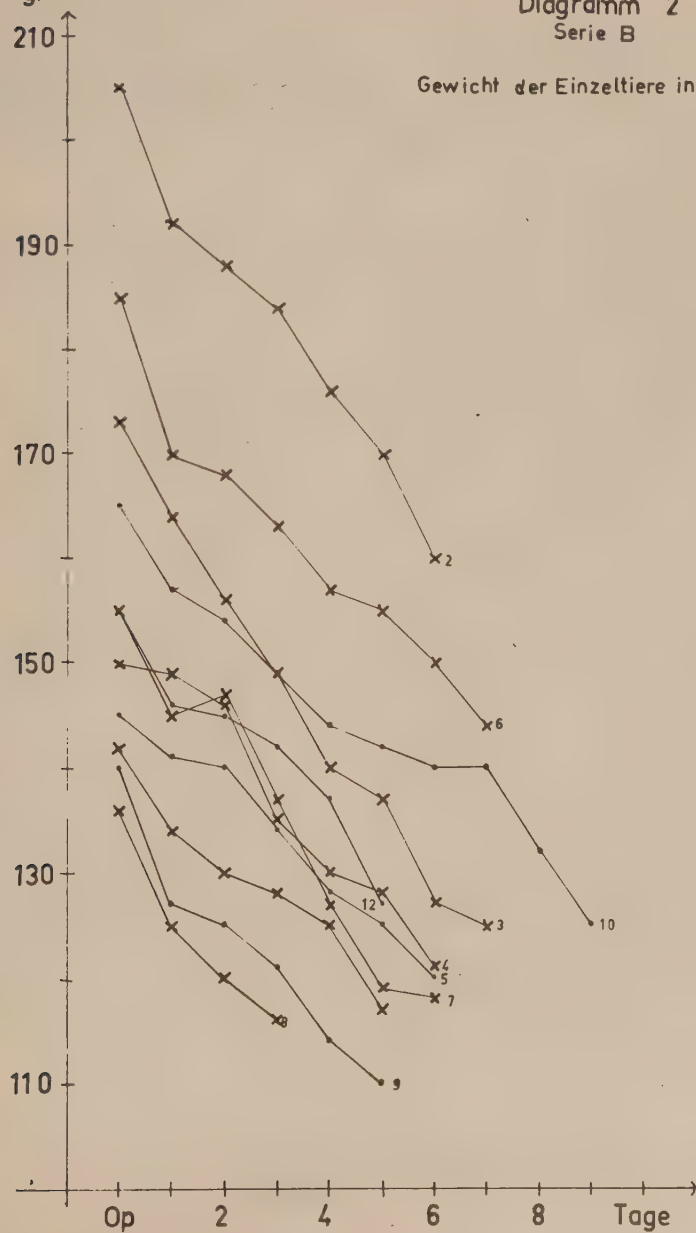
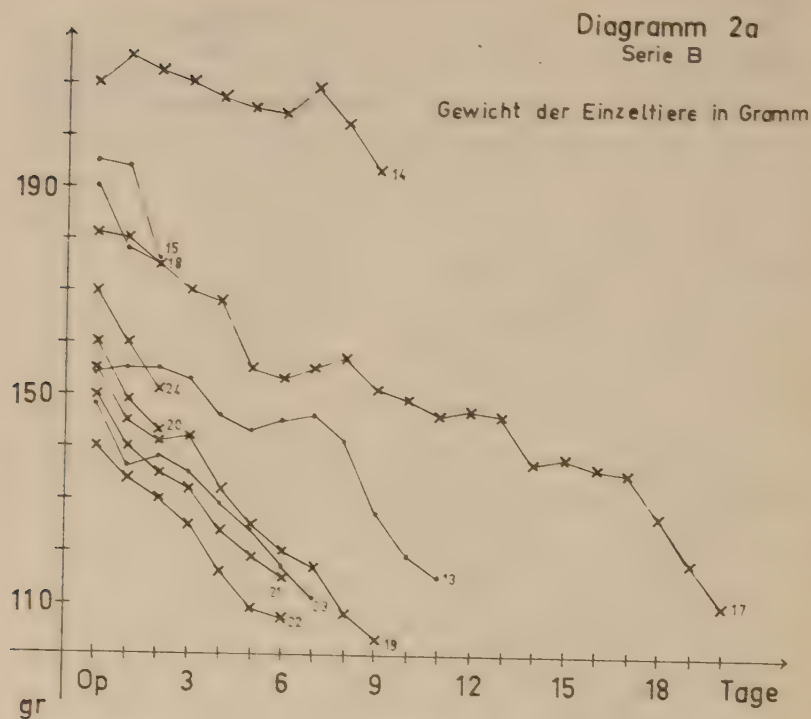
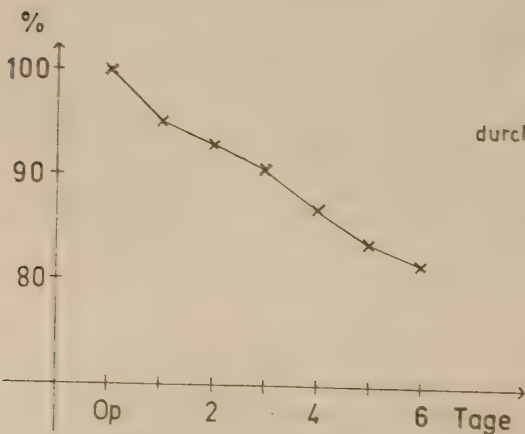


Diagramm 2a und 2b: Gewichtsverläufe nach fragmentierter Nebennierentransplantation auf die Bauchmuskulatur.



Gewicht in



Die Gewichtsveränderungen sind in den Diagrammen 2, 2a und 2b dargestellt. Obwohl Tier 17 fortlaufend an Gewicht verlor - bis zum Tode waren es 39% des Ausgangsgewichtes - betrug die Überlebenszeit 20 Tage. Demgegenüber betrug der bis zur durchschnittlichen Überlebenszeit berechnete prozentuale Gewichtsverlust aller Tiere gemeinsam aufgerundet 18%.

Die Werte der Leukozyten und Eosinophilen Zellen sind von 18 verstorbenen Tieren in Tabelle 2 dargestellt. Ein deutlicher Unterschied der Ausgangswerte fällt auf.

Tabelle 2

Fragmentierte Nebennierentransplantation (Bauchmuskulatur)

Serie B Tier Nr.	Vor der Op.		3 Tage p.op.		7 Tage p.op.	
	Leuco- zyten	Eosino- phile	Leuco- zyten	Eosino- phile	Leuco- zyten	Eosino- phile
2	8 000	225	9 600	550	+	
3	12 250	225	14 800	425	+	
4	10 600	650	12 400	650	+	
5	11 100	450	10 400	500	+	
6	7 700	225	10 000	250	+	
7	8 450	325	12 950	300	+	
8	10 900	100	+		+	
			4 Tage p.op.			
9	9 750	100	25 450	175	+	
10	5 900	400	13 600	475	15 750	525
11	15 250	300	18 000	250	+	
12	12 950	300	22 750	300	+	
13	12 900	225	9 950	455	+	
14	17 600	275	20 100	200	15 750	350
15	29 400	675	+		+	
17	8 500	325	11 800	275	15 400	450
18	25 900	1075	+		+	
19	7 900	125	16 250	350	12 450	400
20	16 050	225	+		+	

Besonders Tier 18 zeigt einen hohen Ausgangswert der Eosinophilen Zellen. Die Sektion des Tieres ergab unauffällige Verhältnisse. Bei der Mehrzahl der Ratten steigen die Leukozyten mehr oder weniger an, während die Eosinophilen Zellen nur bei einzelnen Tieren (2,3,13) deutlich steigen, in der Mehrzahl aber nur unerheblich schwanken.

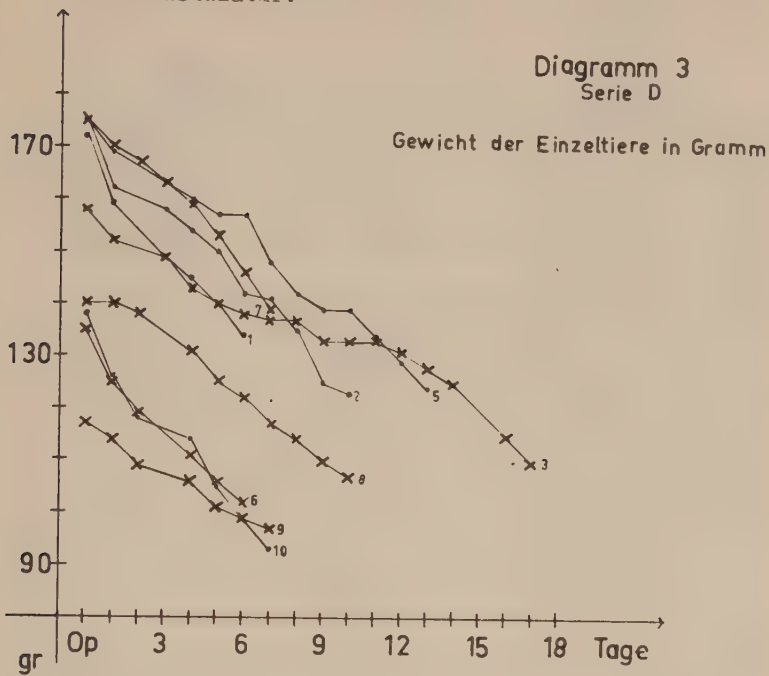
Die Sektion der Ratten ergab, daß die Rasiermesserschnitte bis zum 5. Tag nach der Transplantation makroskopisch noch gut erhalten waren. Die Scheibchen waren untereinander und mit dem umgebenden Gewebe verbacken und zeigten noch ihre ursprüngliche bräunliche Farbe. Auch nach 6 und 7 Tagen waren die Scheibchen gut zu erkennen, es fiel lediglich eine beginnende Verkleinerung auf. Bei den Tieren, die nach 9 bzw. 10 Tagen seziiert werden konnten, hatte die Verkleinerung der Transplantate zugenommen und die Scheibchen hatten eine gelblich-weiße Farbe. Die Rasiermesserschnitte der Nebennieren waren bei dem Tier, das erst nach 20 Tagen verstarb, kaum noch zu erkennen. Man dachte daher an eine bindegewebige Verdickung der Transplantationsstelle.

Serie D (Transplantation der kompletten Nebennieren auf die Bauchmuskulatur)

In dieser Serie wurden beide Nebennieren bei 10 Tieren unzerteilt transplantiert. Ein weibliches Tier überlebte und wird mit den übrigen Überlebenden Tieren am Schluß gesondert erfaßt. Alle übrigen Ratten verstarben nach durchschnittlich $9,2 \pm 1,19$ Tagen.

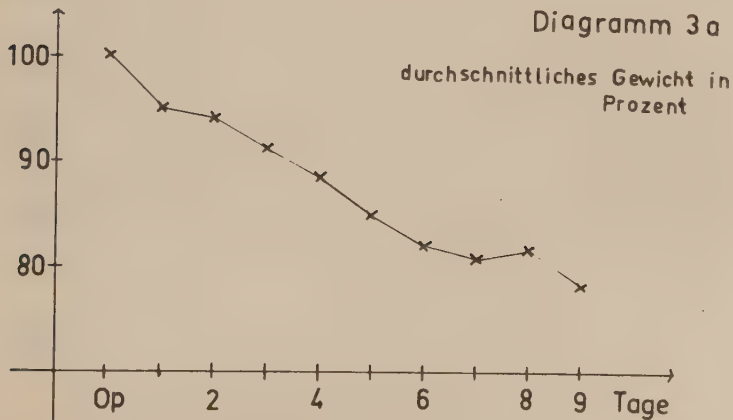
Die Diagramme 3 und 3a geben die Gewichtskurven wieder. Bis zur errechneten Überlebenszeit von 9 Tagen beträgt der prozentuale Gewichtsverlust durchschnittlich 22% des Ausgangsgewichtes (s. Diagramm 3a).

Diagramm 3 und 3a: Gewichtsverläufe nach kompletter Nebennierentransplantation auf die Bauchmuskulatur.



Gewicht in

%



Die Anzahl der Eosinophilen Zellen und Leukozyten vor und nach der Transplantation ist in Tabelle 3 aufgetragen.

Tabelle 3

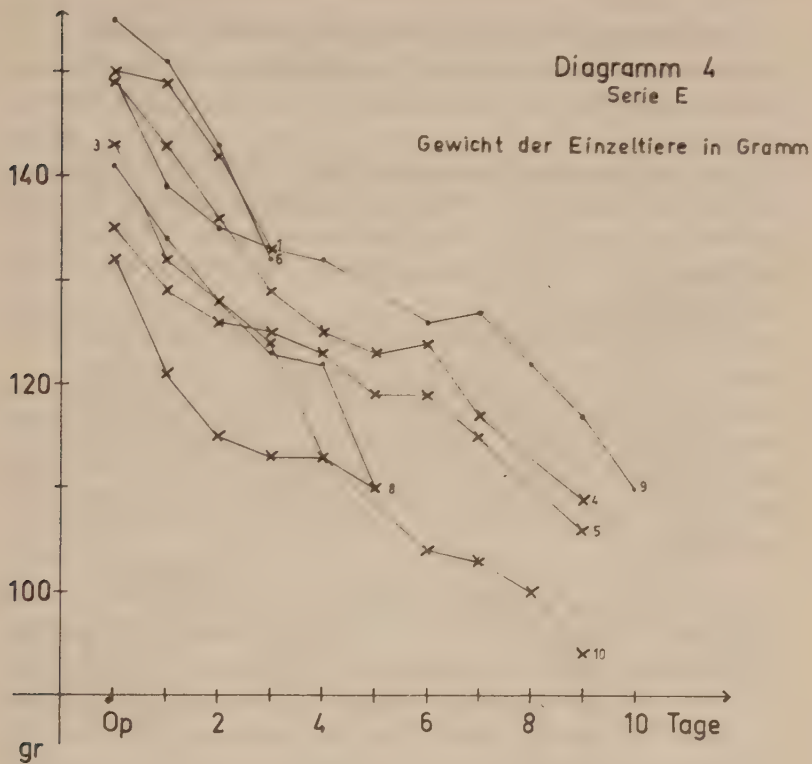
Komplette Nebennierentransplantation (Bauchmuskulatur)

Serie D Tier Nr.	Vor der Op.	3 Tage p.op.	7 Tage p.op.
	Leuco- Eosino- zyten phile	Leuco- Eosino- zyten phile	Leuco- Eosino- zyten phile
1	21 400/350	--	+
2	15 050/175	16 150/150	39 600/225
3	8 450/175	12 350/225	12 000/150
5	15 000/250	16 550/350	14 350/400
4 Tage p.op.			
6	9 350/350	14 950/550	+
7	6 350/350	13 550/325	+
8	13 900/275	22 000/575	+
9	5 600/125	16 400/575	+
10	6 500/225	10 000/300	+

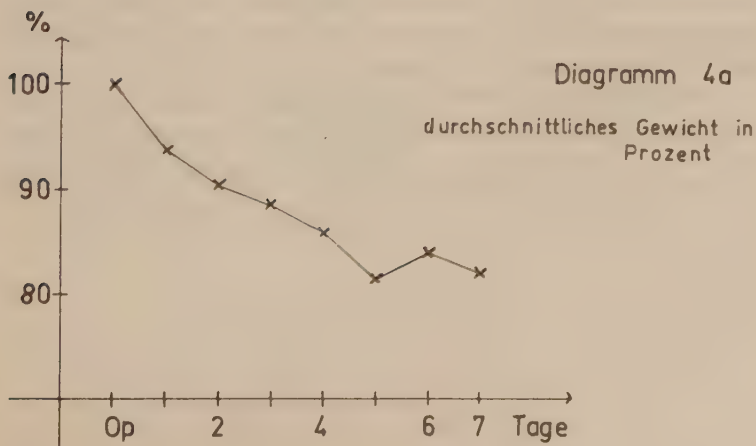
Abgesehen von Tier 5 steigen die Leukozyten nach der Transplantation an. Dagegen vermehren sich die Eosinophilen Zellen nur bei 4 Tieren (Nr. 5, 6, 8, 9).

Sämtliche Sektionen ergaben normale Verhältnisse. Die Operationsgebiete stellten sich einwandfrei dar. Am 6. Tag nach der Transplantation waren beide Nebennieren makroskopisch noch gut erhalten und zeigten ihre ursprüngliche Farbe, während die Form etwas abgeflacht war. Die 7 Tage alten Transplantate sahen bereits hellgelblich verfärbt aus. Ein 13 Tage altes Transplantat (Tier Nr. 5) zeigte beide Nebennieren verkleinert, platt und von weißlicher Farbe. Nach 17 Tagen waren beide Nebennieren so sehr verkleinert, daß sie kaum noch als solche zu erkennen waren.

Diagramm 4 und 4a: Gewichtsverläufe nach kompletter Nebennierentransplantation an das Ovar.



Gewicht in



Serie E (Transplantation der kompletten Nebennieren an das Ovar)

Von den Ratten mit Transplantationen der Nebennieren an das jeweilige Ovar blieben 2 von 10 Versuchstieren am Leben. Die restlichen 8 Tiere kamen nach durchschnittlich $6,6 \pm 1,03$ Tagen ad exitum.

Wie aus den Diagrammen 4 und 4a hervorgeht, erfolgte bei allen verstorbenen Tieren eine kontinuierliche Gewichtsabnahme bis zum Tod. Bis zur durchschnittlichen Überlebenszeit von 7 Tagen verloren die Ratten 18% ihres Ausgangsgewichtes. In Diagramm 4a wurde das graphisch dargestellt.

Tabelle 4 kann entnommen werden, daß bei 5 der 8 verstorbenen Tiere die Leukozyten und bei 4 Tieren auch gleichzeitig die Eosinophilen Zellen deutlich ansteigen. Bei Tier 3 steigen Leukozyten und Eosinophile Zellen unwesentlich an, während bei Tier 8 allein die Leukozyten zunehmen. Die Tiere 1 und 6 verstarben bereits 3 Tage nach der Transplantation, so daß keine weiteren Zählungen

Tabelle 4

Komplette Nebennierentransplantation (Ovar)

Serie E Tier Nr.	Vor der Op.	3 Tage p.op.	7 Tage p.op.
	Leuco- Eosino- zyten phile	Leuco- Eosino- zyten phile	Leuco- Eosino- zyten phile
1	10 750/350	+	+
3	10 250/275	11 400/300	+
4	11 700/150	11 750/375	15 200/450
5	10 350/125	14 500/225	21 500/325
6	11 850/275	+	+
8	12 450/175	20 550/125	+
9	11 550/175	23 450/675	27 650/600
10	18 150/225	33 600/525	45 250/850

erfolgen konnten.

Bei den nach 3 Tagen seziierten Ratten zeigten die Nebennieren noch ihre ursprüngliche Größe und bräunliche Farbe. Demgegenüber war nach 5 Tagen eine leichte Verkleinerung und gelbliche Verfärbung zu bemerken. Drei nach 9 Tagen und ein nach 10 Tagen entnommene Transplantate wiesen eine zunehmende Verkleinerung auf und hatten eine gelb-weiße Farbe.

Serie C (Fragmentierte Transplantation auf die Bauchmuskulatur und Desoxycorticosteronacetat Zufuhr)

Rasiermesserschnitte beider Nebennieren wurden auf die Bauchmuskulatur transplantiert. Anschließend wurde den Ratten bis zum 8. Tag nach der Transplantation DOCA verabreicht. Die Überlebenszeit betrug $12,5 \pm 0,38$ Tage. Betrachtet man die durchschnittliche Überlebenszeit nach Sistieren der Hormonzufuhr, so ist diese sehr kurz, nämlich $5 \pm 0,52$ Tage. Trotz Hormonzufuhr verstarb Tier 8 nach 4 Tagen, während die Tiere 6 und 10 auf Dauer überlebten.

In den Gewichtskurven kommt zum Ausdruck, daß unter der Medikation von DOCA das Gewicht annähernd konstant bleibt oder auch Gewichtsanstiege erfolgen. Erst um den 10. Tag nach der Transplantation, an dem sicher keine Desoxycorticosteronacetatwirkung mehr zu erwarten ist, erfolgt eine kontinuierliche Gewichtsabnahme, wie es Diagramm 5 wiedergibt. Lediglich Tier 1 nahm bereits vom 3. Tag nach der Transplantation laufend an Gewicht ab. Ohne an Gewicht verloren zu haben, starb Tier 8 nach 4 Tagen unerwartet. Die Sektion des Tieres zeigte entzündliche Veränderungen am Peritoneum. Die prozentuale Gewichtsabnahme der Ratten, die in Diagramm 5a aufgetragen ist, beträgt bis zur durchschnittlichen Überlebenszeit von 12 Tagen 13,4% des Ausgangsgewichtes.

Diagramm 5: Gewichtsverläufe nach fragmentierter Nebennierentransplantation auf die Bauchmuskulatur und 8 tägige Substitution mit DOCA!

Diagramm 5

Serie C

Gewicht in
gr

Gewicht der Einzeltiere in Gramm

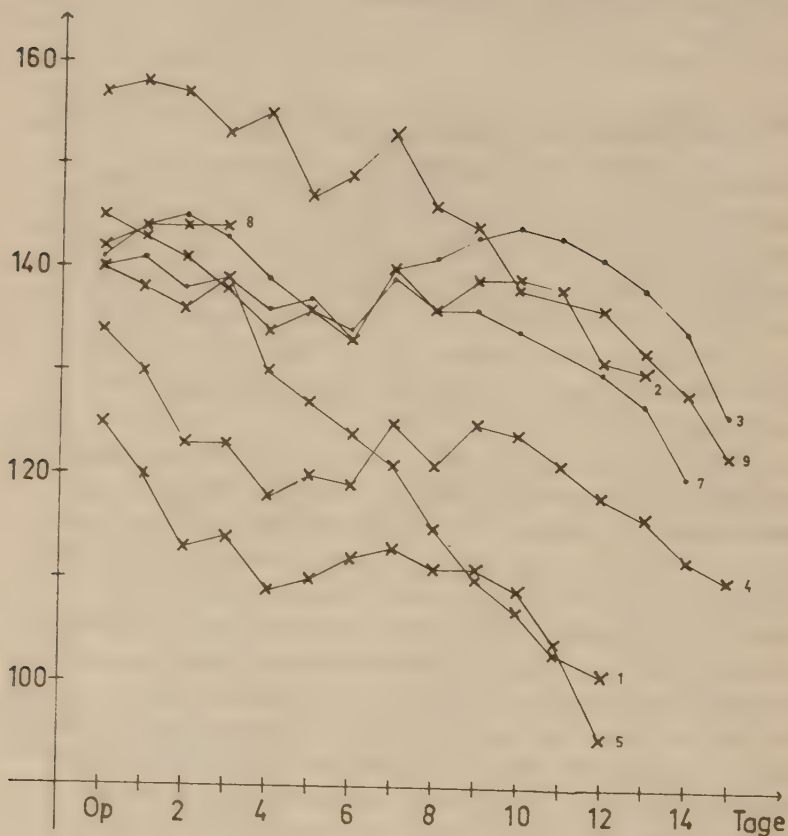
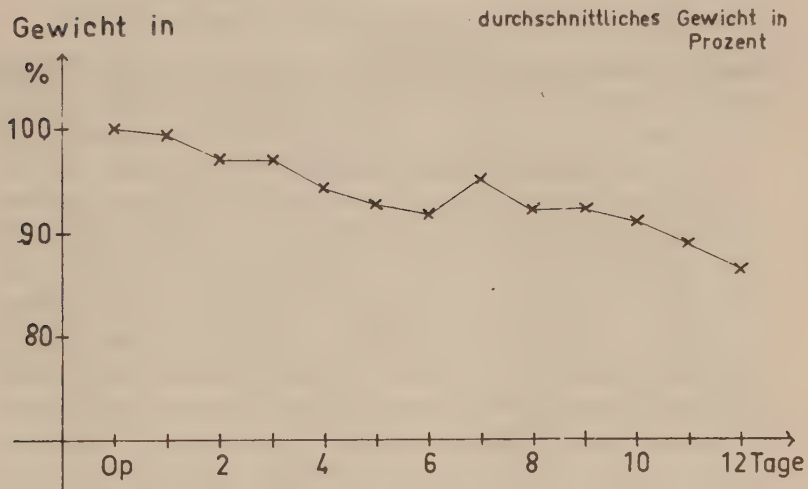


Diagramm 5a: Gewichtsverlauf nach fragmentierter Nebennierentransplantation auf die Bauchmuskulatur und 8 tägiger Substitution mit DOCA.

Diagramm 5a
Serie C



Aus Tabelle 5 geht hervor, daß die Leukozyten bei den Ratten Nr. 1, 3, 4 und 5 nach der Transplantation zunehmend ansteigen. Dagegen erfolgt bei Tier 2 am 3. Tag nach der Transplantation zwar ein Leukozytenanstieg, doch ist am 7. Tag wieder der

Tabelle 5

Fragmentierte Nebennierentransplantation (Bauchmuskulatur)
8 Tage DOCA

Serie C Tier Nr.	Vor der Op.	3 Tage p.op.	7 Tage p.op.
	Leuco- Eosino- zyten phile	Leuco- Eosino- zyten phile	Leuco- Eosino- zyten phile
1	10 950/630	14 450/350	40 150/550
2	12 850/225	20 800/425	12 100/250
3	16 250/200	15 400/450	31 800/625
4	9 050/450	12 950/675	17 950/575
5	12 600/225	15 400/225	21 150/475
7	14 150/200	12 700/200	16 800/350
8	18 850/275	17 350/350	+
9	22 050/400	16 400/325	25 300/400

Ausgangswert erreicht. Obwohl die Leukozytenwerte der Tiere 7 und 9 bei der Endzählung am 7. Tag nach der Transplantation höher als bei der Kontrollzählung liegen, ist am 3. Tag nach der Transplantation ein Abfall zu verzeichnen. Die Eosinophilen Zellen verhalten sich in ihrer Anzahl fast gleichsinnig mit den Leukozyten. Nur bei Tier 1 ist diese Beziehung nicht herzustellen.

Bei der Sektion waren nach 4 Tagen am Transplantationsort bräunlich aussehende Nebennierenscheibchen zu erkennen, welche untereinander und mit der Umgebung verbacken waren. Eine wesentliche Verkleinerung

war nicht aufgetreten. Bei den nach 12 Tagen seziierten Tieren waren die Scheibchentransplantate halb so groß wie ursprünglich und sahen nicht mehr bräunlich, sondern gelb aus. Bei den 2 nach 15 Tagen verstorbenen Ratten sahen die Transplantate schließlich gelb-weißlich aus und waren noch weiter verkleinert.

Serie H (Komplette Transplantation auf die Bauchmuskulatur und Desoxycorticosteronacetat Zufuhr)

Die Nebennieren wurden unzerteilt auf die Muskulatur transplantiert und eine Substitution mit DOCA vorgenommen. Es wurde eine Überlebenszeit der Tiere von $13,4 \pm 0,24$ Tagen erreicht. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Sistieren der Hormonzufuhr betrug $5,4 \pm 0,24$ Tage. Ein männliches Tier überlebte auf Dauer.

Das Diagramm 6 zeigt einen Gewichtsanstieg der Tiere unter der Desoxycorticosteronacetatapplikation, der meist einem anfänglichen Gewichtsverlust nach der Operation folgt. Sobald die Hormonwirkung um den 10. Tag nach der Transplantation aufhört, erfolgt ein deutlicher Gewichtsabfall bis zum Tode der Ratten. Auch das Diagramm 6a spiegelt diesen Verlauf der Gewichtskurven wieder. Aus diesem Diagramm geht weiter hervor, daß der prozentuale Gewichtsverlust bis zum durchschnittlich berechneten Todestag von 13 Tagen 10% des Ausgangsgewichtes beträgt.

Tabelle 6 zeigt das Verhalten der Leukozyten und Eosinophilen Zellen. Bei allen Tieren erfolgt ein mehr oder weniger deutlicher Anstieg der Leukozytenzahl. Ebenso verhalten sich die Eosinophilen Zellen, wenn man von Tier 3 absieht, bei dem die Zahl der Eosinophilen Zellen nur unwesentlich zunimmt.

Diagramm 6: Gewichtsverläufe nach kompletter Nebennieren-
transplantation auf die Bauchmuskulatur und
8 tägiger Substitution mit DOCA.

Diagramm 6
Serie H

Gewicht der Einzeltiere in Gramm

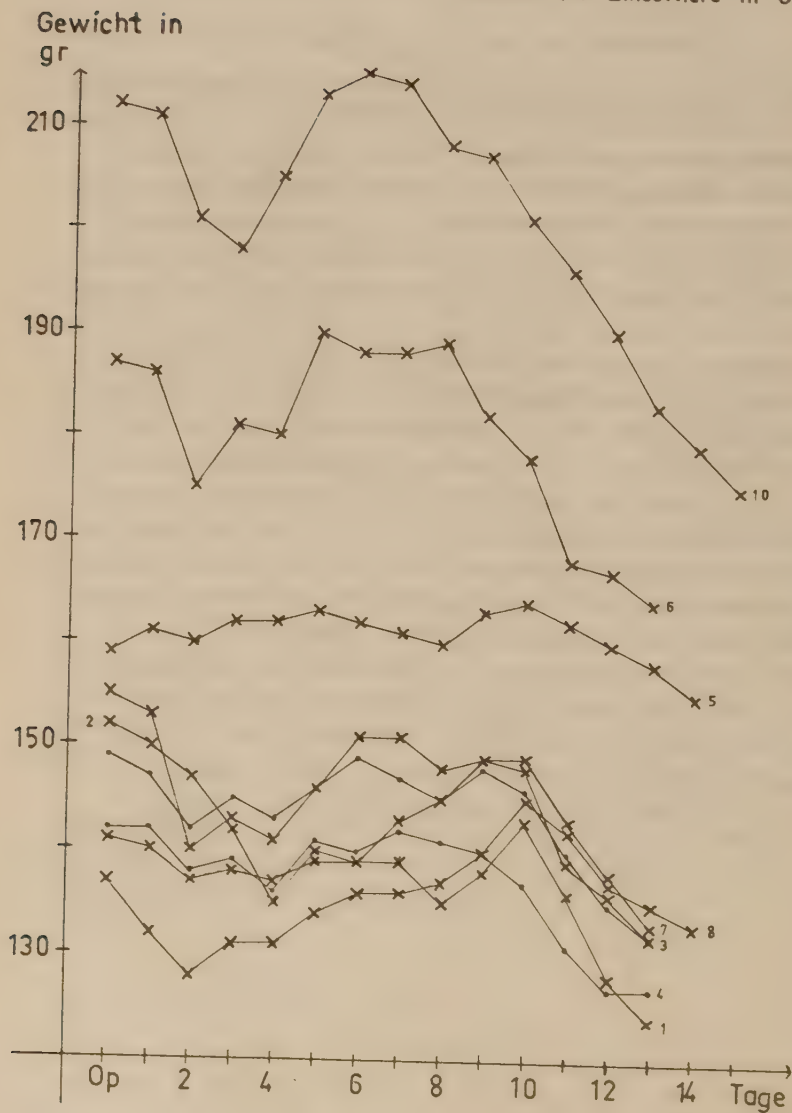
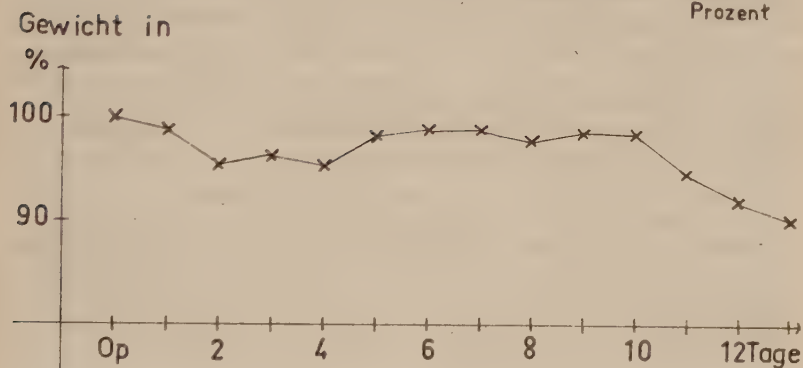


Diagramm 6a: Gewichtsverlauf nach kompletter Nebennieren-
transplantation auf die Bauchmuskulatur und
8 tägiger Substitution mit DOCA.

Diagramm 6a
Serie H

durchschnittliches Gewicht in
Prozent



Komplette Nebennierentransplantation
(Bauchmuskulatur). 8 Tage DOCA

Tabelle 6

Serie H Tier Nr.	Vor der Op.	3 Tage p.op.	7 Tage p.op.
	Leuco- Eosino- zyten phile	Leuco- Eosino- zyten phile	Leuco- Eosino- zyten phile
1	12 500/350	14 100/225	16 900/725
2	8 050/300	12 850/200	14 600/475
3	12 000/250	14 850/375	18 700/300
4	16 750/250	19 500/475	23 000/475
5	8 750/300	7 900/200	10 650/575
6	5 750/ 50	9 550/150	16 100/200
7	8 450/125	6 700/100	10 750/325
8	13 950/ 75	8 500/475	20 250/500
10	9 900/100	18 700/ 75	20 250/300

Bei 5 nach 13 Tagen seziierten Tieren hatten beide transplantierten Nebennieren eine gelbe, teilweise gelb-bräunliche Farbe. Während die Nebennieren ursprünglich eine rundliche Form hatten, waren sie nun abgeplattet und außerdem verkleinert. Diese Veränderungen der Transplantate waren bei zwei nach 14 Tagen und einem nach 15 Tagen verstorbenen Tieren noch mehr ausgeprägt. Neben der zunehmenden Verkleinerung der Nebennieren trat eine gelbe bis gelb-weiße Verfärbung auf.

Serie F (Fragmentierte Transplantation auf die Bauchmuskulatur und ACTH Zufuhr)

Bei dieser Serie erfolgte die Verpflanzung in Form von Rasiermesserschnitten. Transplantationsort war die Bauchmuskulatur. Allen Ratten wurde 6 Tage lang ACTH-Depot verabreicht. Von 10 so behandelten Versuchstieren überlebte keines. Die Ratten verstarben nach durchschnittlich $6,9 \pm 0,77$ Tagen.

In den Diagrammen 7 und 7a sind die Gewichtsverläufe dieser Tiere dargestellt. Alle Ratten verloren im Anschluß an die Transplantation fortlaufend an Gewicht. Der prozentuale Gewichtsverlust beträgt bis zur durchschnittlichen Überlebenszeit von aufgerundet 7 Tagen 19% des Ausgangsgewichtes (s. Diagramm 7a).

Tabelle 7

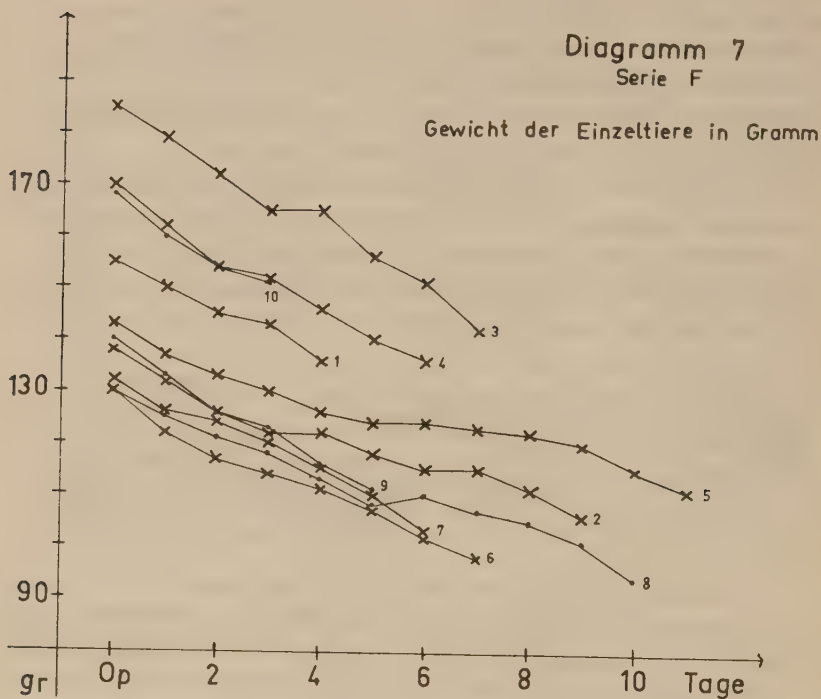
Fragmentierte Nebennierentransplantation
(Bauchmuskulatur). 6 Tage ACTH-Depot

Serie F Tier Nr.	Vor der Op.		3 Tage p.op.		7 Tage p.op.	
	Leuco- zyten	Eosino- phile	Leuco- zyten	Eosino- phile	Leuco- zyten	Eosino- phile
1	15 350	/250	32 350	/750	+	
2	18 100	/200	25 400	/175	28 150	/550
3	15 400	/150	19 200	/150	27 950	/625
4	12 550	/ 25	22 800	/225	+	
5	12 800	/125	34 700	/100	21 100	/100
6	10 750	/775	16 400	/475	20 800	/750
7	16 800	/150	--		40 000	/300
8	22 050	/125	12 550	/125	29 750	/150
9	23 450	/200	18 600	/325	+	
10	20 200	/850	+		+	

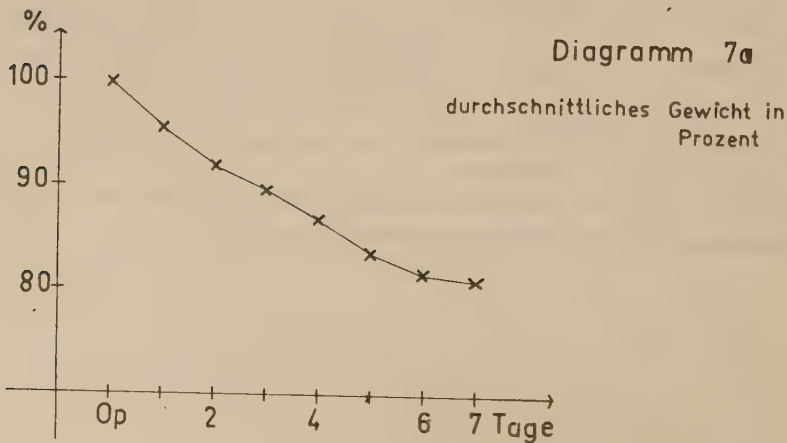
--) Das Blut wurde verschüttet.

Aus Tabelle 7 wird ersichtlich, daß bei 8 von 10 Tieren die Leukozyten nach der Nebennierentransplantation

Diagramm 7 und 7a: Gewichtsverläufe nach fragmentierter Nebennierentransplantation auf die Bauchmuskulatur und 6 tägiger Gabe von ACTH-Depot.



Gewicht in



ansteige. Davon zeigen 5 Ratten auch eine Zunahme der Eosinophilen Zellen, während sich bei Tier Nr. 5 und 8 die Anzahl nicht verändert. Tier 6 zeigt 3 Tage nach der Transplantation einen Abfall der Eosinophilen Zellen, die aber nach 6 Tagen wieder zum Ausgangswert ansteigen. Bei Tier Nr. 9 fallen die Leukozyten 3 Tage nach der Transplantation ab, während die Eosinophilen Zellen ansteigen. Tier 10 verstarb bereits nach 3 Tagen, so daß keine weiteren Zählungen erfolgen konnten.

Nach 3, 4 und 5 Tagen ergab die Sektion noch bräunlich aussehende Nebennierenscheibchen, die miteinander und mit der Umgebung verbacken, aber nicht verkleinert waren. Nach 6 Tagen sahen die Scheibchentransplantate gelblich aus und waren sichtbar verkleinert. Bei einem nach 10 Tagen verstorbenen Tier waren die Scheibchen ganz erheblich verkleinert und hatten eine weißliche Farbe. Nach 11 Tagen bot sich das gleiche Bild.

Serie G (Komplette Transplantation auf die Bauchmuskulatur und ACTH Zufuhr)

10 Ratten wurden ganze Nebennieren auf die Bauchmuskulatur transplantiert. Eine ACTH Zufuhr erfolgte 6 Tage lang. Von diesen 10 Tieren überlebte ein männliches. Die durchschnittliche Überlebenszeit der übrigen Ratten betrug $8,2 \pm 1,4$ Tage.

Wie aus den Gewichtskurven in Diagramm 8 hervorgeht, nehmen die Ratten bis zum Tode kontinuierlich an Gewicht ab. Der prozentuale Gewichtsverlust, der für alle Tiere gemeinsam in Diagramm 8a dargestellt ist, beträgt bis zur durchschnittlichen Überlebenszeit von 8 Tagen 19% des ursprünglichen Gewichtes.

Diagramm 8: Gewichtsverläufe nach kompletter Nebennieren-
transplantation auf die Bauchmuskulatur und
6 tägiger Gabe von ACTH-Depot.

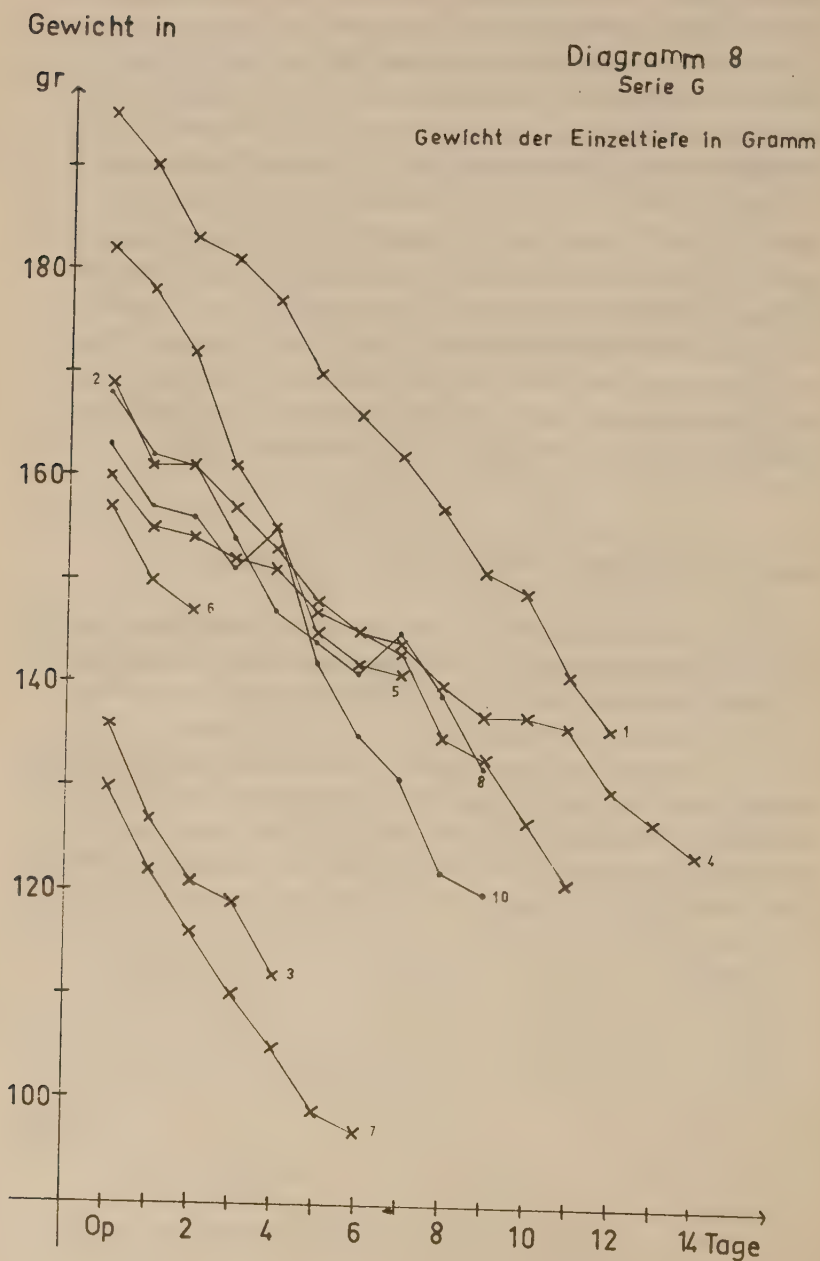


Diagramm 8a: Gewichtsverlauf nach kompletter Nebennieren-
transplantation auf die Bauchmuskulatur und
6 tägiger Gabe von ACTH-Depot.

Gewicht in

Diagramm 8a
Serie G

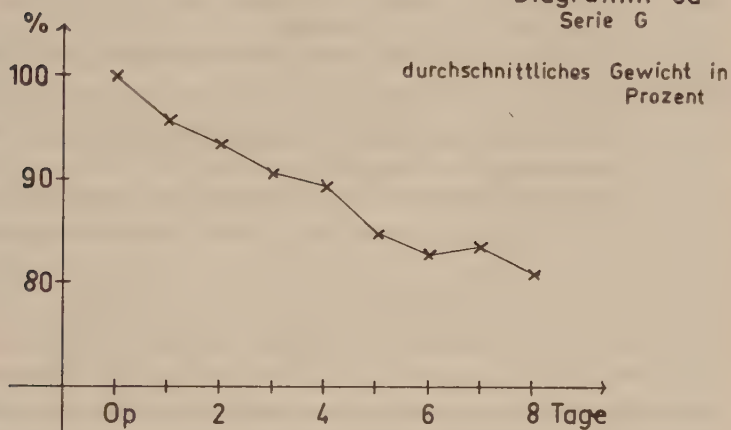


Tabelle 8

Komplette Nebennierentransplantation (Bauchmuskulatur)
6 Tage ACTH-Depot

Serie G Tier Nr.	Vor der Op.	3 Tage p.op.		7 Tage p.op.	
	Leuco-zyten Eosino-phile	Leuco-zyten Eosino-phile	Leuco-zyten Eosino-phile	Leuco-zyten Eosino-phile	Leuco-zyten Eosino-phile
1	9 000/475	9 000/350		15 550/925	
2	22 850/125	17 550/100		29 150/350	
3	10 400/300	9 100/175		+	
4	18 300/775	18 850/800		19 900/1200	
5	12 650/ 50	19 100/100		+	
6	15 750/325	+		+	
7	12 150/ 25	11 600/ 50		+	
8	8 100/150	14 250/125		25 850/475	
10	9 100/125	9 750/450		26 750/400	

In der Tabelle 8 steigen die Leukozyten von 5 Tieren an, ebenso verhalten sich die Eosinophilen Zellen von 4 dieser Tiere.

Bei Tier 4 erfolgt zwar ein deutlicher Anstieg der Eosinophilen Zellen nach der Transplantation, während sich die Anzahl der Leukozyten kaum verändert. Bei zwei Ratten (Nr. 3 und 7) erfolgt weder ein Anstieg der Leukozyten noch der Eosinophilen Zellen, die bei Tier 3 sogar abfallen.

Makroskopisch ließen sich bei der Sektion die folgenden Befunde erheben. Überall ergaben sich normale Verhältnisse. Nach 2 und 4 Tagen hatten beide Nebennieren noch die ursprüngliche Größe, Form und bräunliche Farbe. Nach 6 und 7 Tagen war die Form abgeplattet und die Farbe war graugelblich. Es war zu der Zeit eine Verkleinerung der Transplantate aufgetreten. Nach 9 Tagen zeigten die Nebennierentransplantate eine angedeutet bräunliche Farbe, waren aber verkleinert und platt. Nach 11 und 12 Tagen bot sich bei

zwei Tieren ein ähnliches Bild, allerdings war die Farbe der Nebennieren gelblich. Ein nach 14 Tagen verstorbenes Tier wies ein bis auf die Hälfte verkleinertes Transplantat auf, welches eine grau-weiße Farbe hatte.

Übersicht über diejenigen Tiere, die überlebten

Die Totaladrenalektomie wurde von einem Tier, welches der Serie A angehörte, überlebt. Untersuchungen, wie Gewichtsmessungen oder Zählungen der Eosinophilen Zellen wurden in dieser Serie nicht durchgeführt. Die Sektion des Tieres (Nr. 2 der Serie A) zeigte, daß reichlich sog. "accessory bodies" vorhanden waren.

Die Transplantation überlebten 9 Tiere auf Dauer. Die absoluten Gewichtskurven sind in Diagramm 9 dargestellt. Abgesehen von 2 Tieren (B 1 und C 10) zeigen alle übrigen einen teilweise erheblichen Gewichtsverlust nach der Transplantation, der allmählich wieder ausgeglichen wird. Besonders ausgeprägt ist die anfängliche Gewichtsabnahme bei der Ratte B 16. Alle Tiere erholten sich jedoch bald und nahmen an Gewicht zu.

Die Anzahl der Leukozyten und Eosinophilen Zellen vor und nach der Transplantation gibt Tabelle 9 wieder. Bei 6 Tieren steigen die Leukozyten an. Die Eosinophilen Zellen nehmen bei diesen Tieren auch leicht zu, nur bei Tier B 1 bleibt ihre Anzahl vor und nach der Transplantation gleich. Ein Abfall der Leukozyten nach der Transplantation erfolgt bei den Tieren D 4, E 2 und H 9. Genauso tritt bei Tier E 2 auch ein Abfall der Eosinophilen Zellen auf, während diese bei Tier D 4 leicht ansteigen bzw. bei Tier H 9 am 6. Tag nach der Transplantation den Ausgangswert aufweisen.

Diagramm 9

Gewicht aller überlebenden Tiere in
Gramm

aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden
einzelne Gewichtsmessungen nicht aufgetragen

Gewicht in

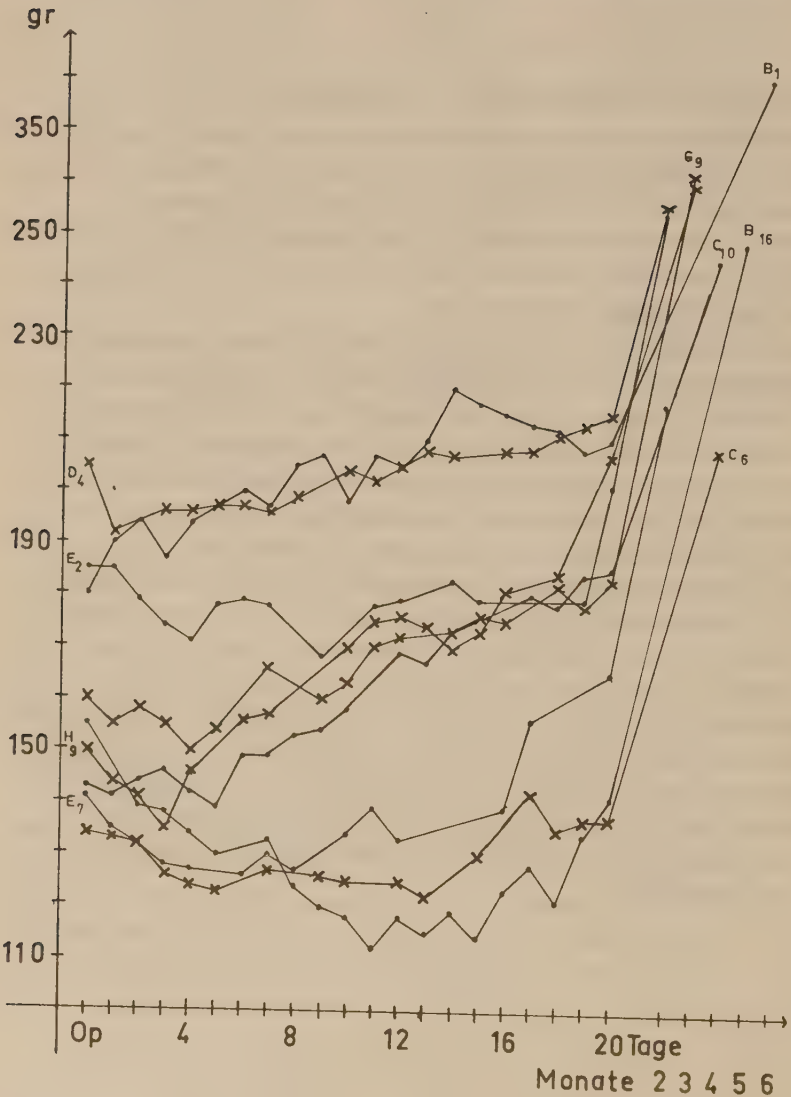


Tabelle 9

Serie mit Tier Nr.	Vor der Op.	3-4 Tage p.op.	6-7 Tage p.op.
	Leuco- Eosino- zyten phile	Leuco- Eosino- zyten phile	Leuco- Eosino- zyten phile
B 1	12 200/350	9 950/325	16 150/350
B 16	7 400/275	10 950/225	17 200/375
D 4	21 400/225	16 650/225	15 700/375
E 2	15 700/425	14 100/200	12 400/225
E 7	15 100/400	22 550/450	26 350/500
C 6	29 400/400	24 450/525	30 450/500
C 10	12 600/225	10 200/475	16 950/350
H 9	14 950/200	6 800/150	9 050/200
G 9	5 600/125	15 850/450	27 400/450

Diese Tabelle betrifft nur diejenigen Tiere, die überlebten.

Die Sektion ergab bei den Ratten E 2 und E 7, die nach 2 Monaten getötet wurden, an den Ovarien beiderseits gut erhaltene Nebennierentransplantate. Diese waren zwar etwas verkleinert, sahen sonst in Form und Farbe jedoch unverändert aus. Accessorisches Nebennierenrindengewebe konnte nicht gefunden werden.

Bei den übrigen Tieren, die nach 2 bis 6 Monaten getötet wurden, fanden sich keine erkennbaren Transplantate mehr. An den Transplantationsstellen sah man nur noch eine winzige, weißlich bis hellbräunlich, bindegewebig aussehende Verdickung. In der Gegend der ursprünglich gelegenen Nebennieren fand sich bei all diesen Ratten accessorisches Nebennierenrindengewebe ("accessory bodies").

D i s k u s s i o n

Diskussion derjenigen Kriterien, die auf den jeweiligen Funktionszustand des Transplantates hindeuten.

1) Die Überlebenszeit

Während beim Menschen der Verlust beider Nebennieren bzw. der Ausfall ihrer Funktion zum Tode führt, falls nicht eingegriffen wird, so muß das bei niederen Säugetieren wie den Ratten nicht ohne weiteres der Fall sein (Angervall; Christianson; Firor and Grollman; Loeb et al; Richter; Sisson und March; Weiser und Norris). Diese Autoren stellten fest, daß die Überlebenszeit adrenalektomierter Ratten von einer Reihe von Faktoren beeinflußt wird. Ein Hauptfaktor, der adrenalektomierte Ratten am Leben erhalten kann und der selbstverständlich bei jeder Nebennierentransplantation berücksichtigt werden muß, ist das accessorische Nebennierenrindengewebe, welches bei diesen Tieren vorkommt. Aus diesem Grunde überlebte auch in unseren Versuchen Tier Nr. 2 der Serie A die Totaladrenalektomie. In der Ausbildung dieses accessorischen Nebennierenrindengewebes ("accessory bodies") unterscheiden sich die einzelnen Rattenstämme durchaus. So fand Jaffé (1926), daß 19% seiner adrenalektomierten Ratten auf Grund von sogn. "accessory bodies" überlebten, bei Mac Farland waren es sogar 25%. Der größte Teil dieser "accessory bodies" liegt in der Umgebung der Nebennieren (Firor und Grollman; Richter), so daß die Gefahr, daß jene die Funktion der Nebennieren übernehmen, auch dann gegeben ist, wenn bei der Adrenalektomie nicht möglichst viel des umgebenden Fettgewebes mit entfernt wird. Das wurde in unseren Untersuchungen berücksichtigt. Auch achteten wir darauf, daß die Ratten ein möglichst jugendliches Alter hatten. Das Auftreten von accessorischem Nebennierenrindengewebe und somit das Überleben adrenalektomierter Ratten soll nämlich nach Firor und Grollman vom Alter bzw. Gewicht abhängen. Bei älteren Ratten hypertrophierte in ihren Untersuchungen das accessorische Nebennierenrindengewebe eher, als bei jüngeren.

Pencharz, Olmsted und Girargossintz sind der Ansicht, daß ein Überleben adrenaletomierter Ratten bereits dann zu erwarten ist, wenn nur 5% der ursprünglichen Nebenniere zurückbleibt.

Ein optimales Versuchstier stellt die Ratte demnach für diese Experimente nicht dar. Auf jeden Fall muß bei der Nebennierentransplantation immer mit dem Auftreten von "accessory bodies", welche das Überleben der Ratten bedingen, gerechnet werden. Auch unsere Untersuchungen geben dafür ein Beispiel, da von 9 Tieren, die nach der Transplantation überlebten, 7 Ratten "accessory bodies" aufwiesen.

Will man die Funktion eines Nebennierentransplantates an Hand der Überlebenszeit beurteilen, so muß man sich darüber im klaren sein, daß eine erhöhte Salzzufuhr durch die Nahrung selbst adrenaletomierte Ratten am Leben erhalten kann. Besonders eindrücklich beweisen das die Untersuchungen von Richter. Bei einer salzlosen Diät betrug die Mortalität adrenaletomierter Ratten 100%, während nach Zufuhr von 3% NaCl durch das Trinkwasser die Mortalität nur noch 20% betrug. Ebenso berichten Weiser und Norris und Loeb mit seinen Mitarbeitern über die lebensverlängernde Wirkung erhöhter NaCl Gaben bei adrenaletomierten Ratten. Deshalb erhielten unsere Tiere weder zusätzliche NaCl Gaben noch Beifütterungen von Brot.

Angervall und Christianson wiesen darauf hin, daß weibliche Ratten während der Tragzeit keinerlei Ausfallerscheinungen nach der Adrenaletomie zeigen, also überleben. Erst nach dem Partus versterben dann die Tiere. Wir waren daher von vornherein darauf bedacht, keine trächtigen Versuchstiere zu benutzen.

Nach Berücksichtigung der genannten lebensverlängernden Faktoren betrug die durchschnittliche Überlebenszeit der Kontrolltiere (Adrenaletomie) in der Serie A 9,3 (3 - 16) Tage und in der Serie Aa 4,7 (1 - 11) Tage. Die Überlebenszeiten der Ratten nach Adrenaletomie entsprechen damit denjenigen, die von anderen Autoren berichtet werden. Adrenaletomierte Ratten verstarben

in den Untersuchungen von Brooks nach 1 bis 8 Tagen, Firor und Grollman berichten über eine durchschnittliche Überlebenszeit von 8 Tagen. Ähnliches geht aus den Experimenten von Richter (4 - 19 Tage) und Pencharz et al (2 - 18 Tage) hervor. Bei Versuchen von Jaffé überlebten adrenaletomierte Tiere maximal 30 Tage.

In den vorliegenden Untersuchungen fällt allerdings die unterschiedliche Überlebenszeit der Tiere in den beiden Kontrollserien auf. Als Ursache für die kürzere Überlebenszeit der Tiere in der Serie Aa kommen unserer Ansicht nach durchaus die vermehrten Belastungen (tägl. Gewichtsmessungen und zweimalige Blutentnahmen), denen diese Tiere ausgesetzt wurden, in Betracht. Ist es doch bekannt, daß adrenaletomierte Ratten Stress Situationen gegenüber außerordentlich empfindlich sind (Selye; Ingle und Hales; Swann).

Da sämtliche transplantierten Tiere den genannten Stress Situationen ausgesetzt wurden, legen wir zum Vergleich der Überlebenszeiten diejenige der Serie Aa zugrunde. Dabei bedingt die fragmentierte Transplantation der Nebennieren in Serie B nur eine unwesentliche Verlängerung der Überlebenszeit, nämlich von 4,7 auf 6,4 Tage. In Serie D überleben die Tiere bei kompletter Transplantation demgegenüber 9,2 Tage, was vielleicht als geringer Erfolg gewertet werden kann. Es wird noch später darauf eingegangen. Im Vergleich zu Serie D wird die Überlebenszeit durch die Wahl eines anderen Transplantationsortes, nämlich des Ovars, in Serie E nicht verbessert. Sie ist mit 6,6 Tagen sogar kürzer, als in Serie D. Die relativ langen Überlebenszeiten der Serien C und H, die sich mit 12,5 Tagen bei fragmentierter bzw. 13,4 Tagen bei kompletter Transplantation der Nebennieren auf die Muskulatur entsprechen, sind ohne Zweifel durch die Hormonsubstitution mit DOCA bedingt. Betrachtet man nämlich die durchschnittliche Überlebenszeit nach Sistieren der Hormongaben, so ist diese nun sogar kürzer, als bei allen übrigen Serien mit Transplantationen und entspricht am ehesten der Überlebenszeit totaladrenaletomierter Ratten in Serie Aa. Demnach zeigen die Transplantate keine Eigenfunktion. Auch unter ACTH Zufuhr ist keine

eindeutige Verlängerung der Überlebenszeit weder bei fragmentierter Transplantation in Serie F (6,9 Tage) noch bei kompletter in Serie G (8,2 Tage) zu verzeichnen. Im ganzen fällt lediglich auf, daß die Überlebenszeit bei kompletter Transplantation immer länger ist, als bei fragmentierter. Es ist also ersichtlich, daß die Transplantation nur eine geringgradige Verlängerung der Überlebenszeit nach sich zieht. Niemals liegt die Überlebenszeit nach der Transplantation jedoch höher, als bei adrenaletomierten Ratten der Serie A, so daß selbst in Serie D ein Erfolg der Transplantation nicht signifikant ist. Ein dauerhaftes Überleben von Ratten nach der Transplantation gestattet nicht ohne weiteres die Annahme, die Tiere hätten auf Grund von funktionierenden Nebennierentransplantaten überlebt. Bei unseren 9 Tieren ergab schließlich die Sektion, daß lediglich die Tiere E 2 und E 7 durch ein funktionierendes Transplantat überlebten, alle übrigen dagegen, wie schon erwähnt, auf Grund von ausgebildeten "accessory bodies".

2) Das Gewicht

Als Zeichen einer Nebennierenrindeninsuffizienz verlieren adrenaletomierte Ratten kontinuierlich an Gewicht (Sisson und March; Firor und Grollman). Diese Gewichtsabnahme zeigten in den vorliegenden Versuchen alle adrenaletomierten Tiere, ebenfalls auch jene, die einer Transplantation unterzogen wurden, jedoch trotzdem verstarben. Abgesehen von den Serien C und H, auf die noch eingegangen wird, liegt der prozentuale Gewichtsverlust bis zum Tode zwischen 18 und 22% des Ausgangsgewichtes. Sisson und March verneinten eine Abhängigkeit der Überlebenszeit adrenaletomierter Ratten vom Ausgangsgewicht, stellten aber eine Korrelation zwischen Höhe der Gewichtsabnahme und Dauer der Überlebenszeit fest. Unsere Versuche bestätigen die erste Annahme dieser beiden Autoren, dagegen ließ sich eine Beziehung zwischen Höhe des Gewichtsverlustes und Länge der Überlebenszeit

nur eingeschränkt finden. Gab es doch Tiere, die trotz erheblicher Gewichtsabnahme relativ lange überlebten (Tier 17 der Serie B), andererseits auch solche, die ohne wesentliche Gewichtsabnahme bereits nach 2 Tagen verstarben.

Wie aus den Diagrammen ersichtlich ist, unterscheiden sich die Gewichtskurven der Tiere, die nach der Transplantation verstarben, kaum von denen der totaladrenalektomierten Ratten der Serie Aa. Lediglich die Gewichtskurven der Serien C und H verlaufen anders.

Eine ausreichende Hormonsubstitution mit DOCA hält natürlich das Gewicht solange konstant oder läßt es ansteigen, wie die Substanz appliziert wird. Die Gewichtskurven der Serie H geben das deutlich wieder. In Serie C kommt das nicht ganz so klar zum Ausdruck. In dieser Serie gaben wir anfänglich die von der Firma Schering vorgeschlagenen Dosen von 0,1mg DOCA. Darunter zeigten einige Tiere trotzdem Insuffizienzerscheinungen und Gewichtsverluste, wie z.B. Tier Nr. 1, so daß später die Dosen auf 0,3mg erhöht werden mußten. Nach dem Absetzen der Hormongaben erfolgt dann ein alsbaldiger Gewichtsverlust, der die Funktionslosigkeit der Transplantate anzeigt. Dieser Gewichtsverlust ist allerdings, wie die vorgenommenen Untersuchungen zeigen, im Vergleich zu den übrigen Serien bis zum Tode der Tiere relativ gering. So beträgt die prozentuale Gewichtsabnahme bis zum Tode nur 13,4% des Ausgangsgewichtes in Serie C und 10% in Serie H. Das deutet darauf hin, daß nach dem Absetzen der Hormongaben eine ziemlich akute Nebennierenrindeninsuffizienz auftritt. Das würde auch eine Erklärung für die kurze Überlebenszeit dieser Tiere nach Sistieren der DOCA Gaben sein.

Nach dem Gesagten kann unseren Untersuchungen also entnommen werden, daß eine andauernde Gewichtsabnahme nach der Nebennierentransplantation auf ein nicht funktionierendes Transplantat schließen läßt. Bei einer erfolgreichen Transplantation müßte dagegen eine geringere Gewichtsabnahme bzw. wieder eine Zunahme erwartet werden. Dafür sind die beiden überlebenden Tiere Nr. 2 und 7 der Serie E ein Beispiel. Daß jedoch

accessorisches Nebennierenrindengewebe das gleiche Verhalten des Gewichtes hervorrufen kann, zeigen die übrigen 7 Tiere, die die Transplantation überlebten. Hier entscheidet dann die Sektion.

3) Das Verhalten

Das Verhalten unserer adrenaletomierten Ratten stimmt vollkommen mit dem überein, welches Richter; Firor und Grollman und Ingle et al bei ihren Untersuchungen beobachteten. Sie deuteten es, wie auch wir, als Symptom der Nebennierenrindeninsuffizienz. Nach der Nebennierentransplantation trat diese Änderung der Verhaltensweise bei sämtlichen Tieren auf, die ad exitum kamen, deren Transplantate also keine Funktion zeigten.

4) Die Anzahl der Eosinophilen Zellen und Leukozyten im Blut

Heute ist der Einfluß, den das System Hypophyse-Nebenniere auf das weiße Blutbild nimmt, eine geläufige Tatsache. Diese Beobachtung, daß die Nebennierenrindenhormone, deren Ausschüttung durch das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) der Hypophyse bewirkt wird, die Anzahl der Eosinophilen Zellen im Blut beeinflussen, veranlaßte Thorn et al den nach ihm benannten Test zu entwickeln. Danach kann man auf funktionierende Nebennieren dann schließen, wenn nach Verabreichung von ACTH ein Abfall der Eosinophilen Zellen im Blut erfolgt. Andererseits weiß man von der Nebennierenrindeninsuffizienz, daß sie beim Menschen eine Eosinophilie und Lymphozytose hervorruft.

Es liegt daher nahe, auch die Funktion eines Nebennierentransplantates durch das Verhalten der Eosinophilen Zellen im Blut zu beurteilen. Während Woodruff dazu den Thorn Test benutzte, beschränkten wir uns auf die Zählung der Eosinophilen Zellen und Leukozyten. Wie schon oben angedeutet wäre bei einem nicht funktionierenden Transplantat ein Anstieg der Eosinophilen

Zellen zu erwarten, da dann ein Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt.

Bei nebennierenlosen Ratten stellten Langendorff und Tonutti eine weitere charakteristische Veränderung des weißen Blutbildes fest. Setzt man nämlich nebennierenlose Ratten Stress Situationen - z.B. Kälte - aus, so reagieren sie im Gegensatz zu Normaltieren mit einer Gesamtleukozytose. Auf diese Veränderung wird unten noch näher eingegangen.

Bei allen Zählungen der Leukozyten fällt bei normalen Ratten die starke Schwankung der Werte auf. Es wurden Leukozytenzahlen angegeben, die zwischen 6 000 - 25 000 - 30 000 liegen (Schermer; Bücherl und Schwab). Dabei sollen allerdings die Werte des Einzeltieres bei verschiedenen Zählungen relativ konstant sein (Schermer). Unsere ermittelten Ausgangswerte für Leukozyten stimmen durchaus mit den oben angegebenen überein. So lagen die Leukozytenzahlen bei unbehandelten Tieren zwischen 6 000 und 30 000 pro mm^3 . Wir haben es aus diesen Gründen vorgezogen keine Mittelwerte zu bilden, sondern nur das Einzeltier zu betrachten. Ebenso wie die Leukozyten schwanken übrigens auch die Eosinophilen Zellen.

Die Schwierigkeit bei allen Versuchen, das Verhalten der Eosinophilen Zellen und Leukozyten zu beurteilen, liegt darin, daß eine Reihe von Tieren bereits so kurze Zeit nach der Adrenalektomie bzw. Transplantation verstarb, daß entweder gar keine Zählung oder nur eine Zählung nach dem jeweiligen Eingriff erfolgen konnte. Trotzdem sind einige Veränderungen von Eosinophilen Zellen und Leukozyten betrachtenswert, auch wenn keine statistische Signifikanzberechnung vorgenommen wurde.

Nach der Adrenalektomie konnte bei 6 von 7 Ratten der Serie Aa eine deutliche Zunahme der Eosinophilen Zellen beobachtet werden, ein Zeichen der Insuffizienz. Gleichzeitig trat bei 6 Tieren auch eine zunehmende Leukozytose auf, die besonders dann ausgeprägt war, wenn noch 7 Tage nach der Adrenalektomie Zählungen durchgeführt werden konnten. Leider war dies nur bei 3 von 10 Tieren möglich.

Bei 23 von 71 Ratten, die trotz der Transplantation verstarben, konnte nach der Transplantation lediglich eine Zählung erfolgen (nach 3 bzw. 4 Tagen). 11 Ratten (48%) zeigten dabei einen Anstieg der Eosinophilen Zellen, während 17 Tiere (74%) eine Zunahme der Leukozyten aufwiesen. Konnte auch noch eine zweite Zählung 6 bzw. 7 Tage nach der Transplantation ausgeführt werden - das war bei 39 von 71 Tieren der Fall - so zeigten 31 von 39 Tieren (79%) eine Zunahme der Eosinophilen Zellen und 35 von 39 Ratten (90%) einen Leukozytenanstieg. Mit der Dauer der sich auswirkenden Nebennierenrindeninsuffizienz scheint so die Veränderung des weißen Blutbildes ausgeprägter zu werden. Besonders bei den Ratten der Serie H, die durch DOCA mindestens 8 Tage am Leben erhalten wurden, so daß immer 2 Zählungen nach der Transplantation erfolgen konnten, wird das deutlich. Obwohl während der Gabe von DOCA äußerlich keine Insuffizienzzeichen auftraten, sondern erst nach dem Absetzen, unterscheiden sich die Blutbildveränderungen nicht von denen der anderen Serien. 9 Tiere, die nach dem Absetzen des Hormones schließlich ad exitum kamen, zeigten eine Zunahme der Leukozyten und 8 dazu einen Anstieg der Eosinophilen Zellen. Gleichzeitig bestätigt diese Feststellung die Untersuchungen von Dougherty und White, daß Desoxycorticosteronacetat als Mineralocorticoid im Gegensatz zu Cortison nicht auf das weiße Blutbild wirkt. Diejenigen Ratten, denen ACTH verabreicht wurde, und die ad exitum kamen, unterscheiden sich in ihrem Verhalten der Leukozyten und Eosinophilen Zellen ebenfalls nicht von den übrigen Tieren. Es trat jedenfalls kein Abfall der Eosinophilen Zellen nach ACTH Gabe auf, sondern überwiegend sogar ein Anstieg. Das darf wohl auch hier als ein Zeichen für die Insuffizienz der Nebennierentransplantate gedeutet werden. Ein Leukozytenanstieg konnte ebenfalls bei der Mehrzahl der Tiere beobachtet werden. Neben der Zunahme der Eosinophilen Zellen als Zeichen der Nebennierenrindeninsuffizienz - Bücherl und Schwab fanden nach Adrenalektomie eine deutliche Vermehrung der Eosinophilen Zellen - ist bei unseren nebenniereninsuffizierten Ratten die

Zunahme der Leukozyten auffällig. Diese könnte einerseits damit erklärt werden, daß sie auf einer Vermehrung der Lymphozyten beruht. Wiesen doch Langendorff und Tonutti darauf hin, daß bei Ratten die Lymphozyten gegenüber den Granulozyten überwiegen, wogegen es beim Menschen genau umgekehrt ist. Da nun nach jeder Adrenalektomie - dem würde ein nicht funktionierendes Nebennierentransplantat entsprechen - eine Lymphozytose auftritt, wie Bücherl und Schwab feststellten, so könnte man die Leukozytenzunahme bei unseren Tieren wohl so erklären. Allerdings würde das den Verhältnissen beim Menschen widersprechen, der auf eine Nebennierenrindeninsuffizienz zwar mit einer relativen Lymphozytose, jedoch mit einer Leukopenie reagiert.

Andererseits wäre folgende Erklärungsmöglichkeit zu erwägen. Nimmt man wie schon oben angedeutet an, daß die Blutentnahmen und die täglichen Gewichtsmessungen für die Ratte Stress Situationen sind, so könnte die Vermehrung der Leukozyten im Sinne der Untersuchungen von Langendorff und Tonutti (S. 51) durchaus als Zeichen für ein nicht funktionierendes Nebennierentransplantat gewertet werden.

Hochgradige Lympho- und Leukozytosen wurden von Farris bei normalen Ratten im Anschluß an Aufregungen und Abwehrreaktionen während der Blutentnahme beobachtet. Diese Fehlerquelle dürfte hier nicht in Frage kommen, da die Blutentnahmen vor und nach der Transplantation unter den gleichen Ruhebedingungen ausgeführt wurden.

Von den 9 Tieren, die nach der Transplantation überlebten, trat bei 6 Ratten eine Vermehrung der Eosinophilen Zellen und bei 5 Tieren eine Zunahme der Leukozyten auf. Mit den Gewichtsabnahmen, die diese Tiere nach der Transplantation auch aufwiesen, deutet das auf eine anfängliche Nebenniereninsuffizienz hin.

Hier sei noch darauf hingewiesen, daß sich eine verlässliche Beziehung zwischen Anzahl der Eosinophilen Zellen bzw. Leukozyten und der Funktionstüchtigkeit der Nebennierentransplantate nicht aufzeigen ließ. Überwiegend trat zwar bei nicht funktionierenden Transplantaten eine Zunahme der Eosinophilen Zellen bzw.

Leukozyten auf, aber ebenso gab es eine Reihe von Tieren, die an einer Nebenniereninsuffizienz nach der Transplantation ad exitum kamen, deren Eosinophile Zellen und Leukozyten aber zahlenmäßig gleich blieben, oder sogar eine abfallende Tendenz zeigten. Auch trat bei manchen Tieren zwar eine Leukozytenzunahme, aber keine Vermehrung der Eosinophilen Zellen auf und auch das Umgekehrte war der Fall. Aus allem geht hervor, daß die Zählung der Eosinophilen Zellen und Leukozyten in unseren Untersuchungen kein sicheres Kriterium ist, um etwas über den Zustand der Nebennierentransplantate auszusagen. Ein positiver Thorn Test war dagegen bei den Untersuchungen von Woodruff ein sicherer Beweis für ein funktionierendes Transplantat.

In unseren Versuchen waren der Verlauf des Gewichtes, das Verhalten der Tiere und schließlich ob die Tiere überlebten oder nicht wesentlich geeigneter, um den Grad der Nebenniereninsuffizienz zu beurteilen.

Diskussion des Transplantationsortes

Bisher konnte der Vor- oder Nachteil verschiedener Transplantationsorte noch nicht eindeutig geklärt werden (Brooks; Jones). Jedoch werden für die Nebennierentransplantation einerseits das Ovar und andererseits die Muskulatur für besonders geeignet gehalten.

Ingle und seine Mitarbeiter berichten über eine Reihe von erfolgreichen autologen Nebennierentransplantationen an das Ovar. Als Kriterien für eine erfolgreiche Transplantation galten einmal die Arbeitskapazität der Ratten und zum anderen die histologische Untersuchung der Transplantate. Wie in dieser Arbeit berichtet wird, überlebten alle Tiere, und es wurden keinerlei Insuffizienzzeichen beobachtet. Die Autoren kamen zu dem Urteil, daß sich die Ovarien am besten für die Transplantation der Nebennieren eigneten, und zwar wegen der ausgezeichneten Vaskularisation. Bei allen übrigen Transplantationsorten fanden sie histologisch viel

ausgeprägtere Nekrosen der Transplantate und erzielten schlechtere Ergebnisse.

Die Veränderungen, die Nebennierentransplantate am Ovar durchmachen, untersuchten Ingle und Higgins histologisch eingehend. Die Autoren beobachteten, daß das gesamte Nebennierentransplantat innerhalb von 48 Stunden nekrotisch wird, lediglich Reste der Kapsel sollen erhalten bleiben. Nach 72 Stunden sprossen dann die ersten Blutkapillaren in die Kapsel ein. Schließlich erfolgt die Regeneration von Nebennierenrindengewebe von der Kapsel aus, so daß nach 2 - 3 Wochen unregelmäßig angeordnetes Nebennierenrindengewebe gefunden werden kann. Nach 5 - 6 Wochen entsprach in ihren Untersuchungen die Menge des regenerierten Nebennierenrindengewebes annähernd derjenigen des ursprünglichen Transplantates. Trotzdem ist es jedoch schwer vorstellbar, daß das Transplantat abgesehen von der Kapsel völlig nekrotisch wird und trotzdem eine völlige Regeneration erfolgen kann. Das Mark ging für immer vollständig zugrunde, wie auch bereits früheren Autoren bekannt war (Lexer). Aber schon Lexer berichtet seinerzeit, daß man wohl histologisch noch Nebennierenrindengewebe nach der Transplantation finden könne, dieses Gewebe aber keiner Funktion fähig sei. Diese Frage nach der Funktion, auf die später noch eingegangen wird, bleibt in den histologisch erfolgreichen Experimenten von Ingle und Higgins und Ingle et al offen. Die Transplantation an das Ovar überlebten zwar alle Tiere, wenn aber erst nach 5 - 6 Wochen eine annähernd der ursprünglichen Nebennierenrinde gleiche Regeneration erfolgt ist, so ist es immerhin fraglich, ob schon lange vorher eine ausreichende Funktion der Transplantate bestanden hat. Nach Wyman können Transplantate eine genügende Menge Hormon erst nach 2 Wochen produzieren. 2 Wochen benötigen jedoch auch "accessory bodies", um soweit heranzuwachsen, daß sie voll funktionstüchtig sind (Langendorff und Tonutti). Weder in den Untersuchungen von Ingle und Higgins, noch von Wyman wird allerdings auf diese Möglichkeit eingegangen.

Ingle und Harris versuchten die Funktion von Nebennierentransplantaten am Ovar dadurch zu zeigen, daß sie bei 6 Ratten eine Zeit nach der Transplantation beide Ovarien entfernten. Daraufhin verstarben diese Tiere, was dafür sprechen würde, daß die Transplantate funktioniert haben.

Mit der gleichen Methode arbeiteten Pencharz, Olmsted und Girargossintz und erzielten bei 5 Ratten, denen sie die Nebennieren an das Ovar transplantiert hatten, Erfolge.

Auch Richter benutzte das Ovar als Transplantationsort in seinen Versuchen. Bei 12 von 27 Tieren schloß Richter auf ein funktionierendes Transplantat, als diese Tiere nach Entfernung der Ovarien Ausfallerscheinungen aufwiesen.

Wyman und tum Suden glauben, daß der Transplantationsort weniger entscheidend bei der Nebennierentransplantation ist. Wyman verfügt zusammen mit seinen Mitarbeitern über eine jahrelange Erfahrung mit intramuskulären autologen Nebennierentransplantationen und berichtet überwiegend über erfolgreiche Untersuchungen. Doch stellten Wyman und tum Suden fest, daß die Transplantate keineswegs die Funktionstüchtigkeit normaler Nebennieren besitzen, da die Tiere Stress Situationen gegenüber sehr empfindlich sind. Um eine Stress Situation hervorzurufen, wurden Histamin Injektionen verwendet. So überlebten alle 7 Tiere, denen nach der Transplantation nur 10mg Histamin pro 100 g Körpergewicht verabreicht worden war, während von 8 Ratten, die 40mg erhalten hatten, lediglich ein Tier überlebte. Leider fällt bei den annähernd 100%igen Transplantationserfolgen von Wyman und seinen Mitarbeitern bei kritischer Betrachtung auf, daß auch hier nicht auf accessorisches Nebennierenrindengewebe eingegangen wird. Brooks konnte bei Ratten in 29% eine erfolgreiche autologe Transplantation der Nebennieren erzielen, indem er die Nebennieren in einer Diffusionskammer retroperitoneal transplantierte. Dabei wurden die tägliche Salzzufuhr und "accessory bodies" berücksichtigt. Es ist daher anzunehmen, daß die geringere Erfolgsreihe im Vergleich zu den Untersuchungen von Ingle und seinen Mitarbeitern und Wyman mit Mitarbeitern nicht auf dem unterschiedlichen Transplantationsort beruht, sondern wahrscheinlich auf der Berücksichtigung der oben genannten Faktoren.

Da fast alle unsere Transplantate mehr oder weniger schnell untergingen, also nicht einwuchsen oder funktionierten, ergab also die zeitliche Überlebensdauer zwischen den verschiedenen Transplantationsorten keine wesentlichen Unterschiede. Die erfolgreichen autologen Transplantationsergebnisse der oben erwähnten Autoren können wir somit nicht bestätigen. Einen minimalen Vorteil bietet das Ovar als Transplantationsort in unseren Versuchen vielleicht insofern, als die einzigen erfolgreichen Transplantationen in der Serie erzielt wurden, in der die Nebennieren an das Ovar transplantiert worden waren.

Diskussion der Transplantationsart

Wenn man davon ausgeht, als erfolgreiche Transplantation endokriner Organe nur jene zu bezeichnen, bei der unabhängig vom histologischen Befund das Transplantat voll funktionstüchtig bleibt, wie Smith und auch bereits Lexer es forderten, gelang die autologe Transplantation der kompletten Nebennieren in unseren Experimenten nur in zwei Fällen. Die im vorigen Abschnitt erwähnten Autoren transplantierten die Nebennieren in gleicher Weise ebenfalls komplett und erreichten die oben diskutierten Erfolge (Ingle mit Mitarbeitern; Richter; Brooks; Wyman mit Mitarbeitern; Pencharz; Olmsted und Girargossintz). Demgegenüber berichtet Lexer im Jahre 1919 nur über negative Ergebnisse bei einer Reihe von Forschern. Obwohl die Versuche nicht wesentlich anders durchgeführt wurden, konnten damals keine funktionell erfolgreichen Nebennierentransplantate beobachtet werden (Boinet; Poll; Christiani u. a. zit. n. Lexer). Es läßt sich eine erfolgreiche Transplantation des kompletten Organes insofern auch schwer verstehen, da ohne unmittelbaren Gefäßanschluß so dicke Gewebsformationen, wie es nun einmal Nebennieren sind, wohl kaum ausreichend durchblutet werden können. Bei ganzer Nebennierentransplantation ist daher das Transplantat immer zum Untergang verurteilt. Eine Regeneration von der Kapsel aus wäre daher tatsächlich die zwar fragwürdige aber einzige Möglichkeit, um erfolgreiche Versuchsergebnisse bei der kompletten Transplantation von Nebennieren zu erklären.

Nach dem Gesagten scheint es also verständlich, daß man bestrebt war, dünne Schnitte der Nebennieren zu transplantieren, um die Sauerstoffversorgung zu gewährleisten.

Ist eine Ernährung von Transplantaten durch Diffusion nicht möglich, so werden sie der Nekrose anheimfallen. Das ist dann der Fall, wenn die Transplantate ihre Grenzsichtdicke überschreiten. Aus dieser Überlegung heraus empfiehlt E. Knake für endokrine Organe die fragmentierte Transplantation in Form von Rasiermesserschnitten. Bei der Transplantation von Schilddrüsengewebe erwies sich diese Methode als sehr erfolgreich. Demgegenüber konnten wir mit dieser Transplantationsmethode bei Nebennieren keine Erfolge verzeichnen. Bereits Christiani (zi. n. Lexer) hat im Jahre 1902 die Nebennieren in kleinen Stückchen transplantiert, aber die Versuche blieben erfolglos. Nun wies aber E. Knake darauf hin, daß es häufig aus technischen Gründen nicht möglich ist, genügend dünne Rasiermesserschnitte herzustellen. Sind aber die Scheiben zu dick, so verfallen sie der Nekrose und vernarben. So wären die negativen Ergebnisse von Christiani auf diese Weise erklärbar. Auch für unsere Versuche wäre diese Möglichkeit zu erwägen. Transplantationen von kompletten Nebennieren wären nach der Knake'schen Feststellung von vornherein illusorisch.

Andererseits ist zu überlegen, ob die Nebenniere eine derartige Zerstückelung ohne Schaden übersteht, da sie wesentlich komplizierter aufgebaut ist, als z.B. die Schilddrüse. Aus diesen Gründen zog es Woodruff vor die Nebenniere komplett zu transplantieren und war damit erfolgreich.

Jaffé beschrieb 1927, daß die Nebennierenrinde einer Transplantation dann wesentlich schlechter zugänglich ist, wenn sie mit dem Mark gemeinsam transplantiert wird. Jaffé schrieb das der Wirkung des Adrenalin auf das Transplantationsbett zu, das dadurch schlechtere Bedingungen für die Ernährung des Transplantates bieten würde. Obwohl andere Autoren (s.o.) diesen negativen Einfluß des Markes nicht beobachteten, wenn sie die Nebenniere komplett transplantierten, wäre es möglich, daß bei der Fragmentation der Nebennieren das Mark seinen schädigenden Einfluß auf die Umgebung

verstärkt ausüben kann. Weitere Untersuchungen wären hier erforderlich, so die Expression des Markes (Jaffé; Smith) und anschließende fragmentierte Transplantation der Rinde allein.

Diskussion über Hormongaben nach der Transplantation

Wie andere endokrine Drüsen, so übt die Nebenniere keine unabhängige Funktion aus, sondern wird durch das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) der Hypophyse stimuliert. Man spricht hier von einem Regelkreis, in diesem Falle auch vom Hypophysen - Nebennierensystem (Swann). So wird eine Aktivierung der Nebennierenrinde durch das ACTH bewirkt, die Ausschüttung des ACTH aber wiederum durch die Höhe des Rindenhormonspiegels geregelt. Demgemäß bewirkt eine Applikation von Nebennierenrindenhormonen, im besonderen von Cortison, über eine Hemmung der Hypophyse eine Atrophie der Rinde (Ingle und Kendall), während Zufuhr von ACTH zu einer Hyperplasie der Nebennierenrinde führt (Klärner)!

Daraus geht hervor, daß bei der Transplantation von Nebennieren dieser Regelkreis - endokrine Drüse - Hypophyse - nicht bedeutungslos sein wird. So gelang es Wyman und zum Suden z.B. nicht, histologisch transplantierte Nebennieren nachzuweisen, wenn sie sie bei hypophysenlosen Ratten verpflanzt hatten. Aus den Untersuchungen von Davis, Plotz und Plotz kann man entnehmen, daß es nach einer Erhöhung des ACTH Spiegels zu einer stärkeren Durchblutung der Nebennierenrinde kommt. Die Annahme läge nahe, daß ACTH Zufuhr vielleicht die Vaskularisation von Nebennierentransplantaten auf diese Weise stimulieren könnte.

In unseren Untersuchungen konnten wir allerdings keine Verbesserung der Transplantationsergebnisse durch die Zufuhr von ACTH erreichen. Damit können wir die Untersuchungen von Woodruff und ebenfalls Bernstein bestätigen. Beide Forscher konnten keine besonders günstige Wirkung von ACTH auf Nebennierentransplantate feststellen.

Eine Reihe von Autoren, die über mehr oder weniger erfolgreiche autologe Nebennierentransplantationen berichten (Wyman und tum Suden; Bernstein; Brooks; Butcher; Smith; Kroc), führten den Ratten eine zeitlang nach der Transplantation erhöhte Mengen von NaCl zu, um so die anfängliche Nebenniereninsuffizienz zu überbrücken. Es leuchtet nach den weiter oben gemachten Ausführungen ein, daß diese Tatsache unbedingt berücksichtigt werden muß, wenn etwas über die Funktionstüchtigkeit der Transplantate ausgesagt werden soll. Hier seien die Untersuchungen von Wyman et al (1957) angeführt, die über eindrucksvolle histologisch erfolgreiche Transplantationen berichten. Jedoch führten sie den Ratten während der ganzen Versuchsdauer erhöhte NaCl Dosen zu, so daß es fraglich wird, ob die Transplantate auch in dem gleichen Prozentsatz funktionstüchtig waren, wie sie histologisch nachgewiesen werden konnten.

Zur Überbrückung der anfänglichen Nebenniereninsuffizienz nach der Transplantation verabreichten wir DOCA. Obwohl während der Dauer der Applikation keine objektiven Insuffizienzsymptome (Gewicht, Verhalten) beobachtet werden konnten, konnten die Transplantate nach dem Absetzen der Hormongaben die Funktion nicht übernehmen. Abgesehen von 2 Tieren, die accessorisches Nebennierenrindengewebe entwickelt hatten, verstarben alle übrigen. Demnach konnten wir auch durch Gaben von DOCA unsere Transplantationserfolge nicht verbessern. Eine schädliche Wirkung unserer niedrigen Gaben von DOCA auf die Transplantate ist nicht anzunehmen. Im Gegensatz zu Cortison und seinen Abkömmlingen führt DOCA lediglich zu einer gewissen Atrophie der Zona glomerulosa bei der normalen Nebenniere (Odenthal) und auch nur nach langen und hohen Gaben. Ingle und Higgins lehnen sogar einen schädlichen Einfluß von Kortin (Nebennierenextrakt) auf Nebennierentransplantate ab. Wenn sie nach der Transplantation 10 Tage lang Kortin zur Substitution verabreichten, konnten sie histologisch keine Schädigung ihrer Transplantate beobachten. Woodruff konnte nach Cortisonverabreichung eine deutliche Schädigung seiner Transplantate feststellen.

Zum Schluß sei noch auf folgendes Problem eingegangen. In unseren Untersuchungen stützten wir uns bei der Beurteilung der Transplantate allein auf ihre Funktionstüchtigkeit, unter Berücksichtigung von accessorischem Nebennierenrindengewebe und anderen eine Funktion vortäuschenden Faktoren (s.o.).

Da nur eine funktionstüchtige Nebenniere als erfolgreich transplantiert betrachtet werden kann, wurde auf eine histologische Untersuchung der Transplantate verzichtet. Eine Reihe von anderen Autoren (Ingle mit Mitarbeitern; Komrad und Wyman; Wyman und tum Suden; Bernstein; Smith) nahmen bereits dann eine Funktion der Transplantate an, wenn die Tiere überlebten und der histologische Nachweis der Transplantate gelang, ohne aber auf accessorisches Nebennierenrindengewebe oder NaCl Zufuhr einzugehen. Es stellt sich die Frage, ob man von einem histologischen positiven Nebennierentransplantat auf eine Funktion schließen kann?

Auf die von Halsted im Jahre 1909 entwickelte Theorie, daß endokrine Organe einer Transplantation dann besonders gut zugänglich wären, wenn im Körper ein erheblicher Mangel an entsprechendem Hormon herrschte, wurde bis in unsere Tage immer wieder hingewiesen (Jones 1954; Krohn 1955; Woodruff 1961). Auf Grund von daraufhin angestellten Untersuchungen kamen Ingle und Higgins zu dem Schluß, daß sich die Nebenniere wesentlich schlechter oder überhaupt nicht autolog verpflanzen läßt, wenn die andere Nebenniere in situ belassen wurde. Ebenso konnte Bernstein durch histologische Beobachtungen feststellen, daß die Gegenwart einer funktionierenden Nebenniere eine erfolgreiche Transplantation der anderen verhinderte. Man kann durch diese Untersuchungen zu dem Schluß kommen, daß ein histologisch positives Transplantat auch gleichzeitig für seine Funktion spricht. Denn es wäre nicht zu diesem Ergebnis gekommen, wenn noch weiteres Nebennierenrindengewebe (belassene Nebennierenreste oder accessorisches Gewebe) im Körper funktionieren würde.

Aber wie fast alle Ergebnisse in der Transplantationsforschung mit Nebennieren sind auch die Feststellungen von Ingle und Higgins und von Bernstein nicht unwidersprochen geblieben. Schon Christiani (zit. n. Lexer) konnte im Jahre 1902 eine histologisch nachweisbare Regeneration der transplantierten Nebenniere beobachten, obwohl er die 2. Nebenniere am Orte belassen hatte. Eine Funktion zeigte die transplantierte Nebenniere aber nicht, da die Tiere nach Entfernung der belassenen starben. Ähnliches geht aus den Versuchen von Schmieden (zit. n. Lexer) hervor. Auch Dempster gelang 1955 die histologisch erfolgreiche autologe Transplantation von Nebennieren, obwohl die 2. Nebenniere nicht entfernt wurde. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von Christiani blieben die Ratten allerdings auch nach der Entfernung der belassenen Nebenniere am Leben, so daß eine Funktion des Transplantates anzunehmen ist. Leider wurden "accessory bodies" nicht ausgeschlossen.

Es erhellt somit, daß von einem histologisch positiven Transplantat nicht ohne weiteres auf seine Funktion geschlossen werden kann. Accessorisches Nebennierenrindengewebe muß trotzdem ausgeschlossen werden, oder auch zurückgebliebene Reste von Nebennieren. Ausdrücklich weist darauf Kroc in seinen Untersuchungen hin. Trotz histologisch erfolgreicher Transplantationen entwickelten eine Reihe von Tieren "accessory bodies" und blieben durch diese am Leben. Von 70 Ratten überlebten nach der Transplantation 28. Aber nur 13 von diesen Tieren blieben auf Grund eines funktionierenden Transplantates am Leben, die übrigen wiesen accessorisches Nebennierenrindengewebe auf. Kroc konnte also nur bei 19% seiner Tiere die Nebennieren funktionell erfolgreich transplantieren. Funktionell vollwertige Transplantate erzielte Brooks bei 29% seiner Ratten und Butcher bei 85%, wenn er die Nebenniere in die Milz, bzw. 71% wenn er sie in die Leber pflanzte.

Obwohl diese Prozentzahlen erheblich niedriger liegen, als diejenigen von Ingle mit Mitarbeitern und Wyman mit Mitarbeitern (ca 100%), die sich dabei im wesentlichen auf die histologischen

Ergebnisse stützten, sind dagegen unsere erfolgreichen Transplantationen der Nebenniere mit 2,4% verschwindend gering.

Als Ursache dieser negativen Versuche könnte man vielleicht die vermehrten "stress" Situationen (Blutentnahmen in Narkose), denen die Tiere ausgesetzt wurden, annehmen. Wie bereits erwähnt, sind Nebennierentransplantate nicht in dem Maße in der Lage die Tiere gegen "stress" Situationen zu feien, wie es normale Nebennieren vermögen (Wyman und tum Suden; Ingle und Hales). So könnte man meinen, die Tiere wären vielleicht vorzeitig ad exitum gekommen, bevor die Transplantate genügende Hormonmengen produzieren konnten. Dagegen spricht jedoch die Tatsache, daß auch diejenigen Ratten, denen während der Zeit der Blutentnahmen zur Substitution DOCA verabreicht wurde, keine funktionstüchtigen Transplantate aufwiesen.

Nach dem Studium der Literatur und den darin festgestellten zahlreichen widersprüchlichen Berichten über Probleme der Nebennierentransplantation - teilweise bereits angedeutet -, kann man dagegen folgende Möglichkeiten erwägen. 1. Unsere negativen Ergebnisse könnten ein Beispiel dafür sein, daß sich die Ratte als Versuchstier hier insofern nicht eignet, als Nebennierentransplantationen bei verschiedenen Rattenstämmen unterschiedlich verlaufen, genau wie sich verschiedene Rattenstämme nach der Adrenalektomie unterschiedlich verhalten (Liebegott; Richter; Rogers und Hall; Brooks; Woodruff). Wir jedenfalls konnten bei unseren Ratten positive Ergebnisse anderer Forscher nicht nachvollziehen. 2. Zum anderen ist es denkbar, daß auch heute noch die Feststellungen von Lexer zutreffen, daß sich die Nebennieren nicht für die Transplantation eignen, bzw. der Transplantation große Schwierigkeiten entgegenzusetzen, wie es Brooks geäußert hat. 3. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für unsere negativen Ergebnisse wäre die Ernährung der Transplantate, die bei den freien Transplantaten sehr oft nicht rechtzeitig gewährleistet ist, so daß sie der Nekrose anheimfallen und nicht regenerieren. Hier muß es entweder gelingen, mit der Methode von E. Knake so dünne Scheiben herzustellen, daß eine

Ernährung durch Diffusion möglich ist, bis eine Gefäßseinsprossung erfolgt ist. Dabei ist allerdings noch fraglich, ob dann noch mit einer Funktion von Nebennierentransplantaten gerechnet werden kann. Oder es bleibt für die zukünftige Transplantationsforschung mit Nebennieren allein der Weg, den Dempster vorschlug, nämlich bei der Transplantation einen sofortigen Gefäßanschluß herzustellen unter Verzicht auf die freie Transplantation.

Zusammenfassung

An 84 Ratten wurden freie autologe Nebennierentransplantationen unter verschiedenen Bedingungen vorgenommen. Als Kontrolltiere dienten 23 Ratten, die lediglich adrenaletomiert wurden. Auf NaCl-arme Diät wurde geachtet.

Es wurden miteinander verglichen:

1. verschiedene Transplantationsorte (Ovar-Muskulatur)
2. verschiedene Transplantationsarten (komplette-fragmentierte Verpflanzung)
3. Transplantation und anschließende Hormongaben (DOCA - ACTH).

Als Kriterien für die Funktion der Transplantate dienten:

1. die Überlebenszeit
2. der Gewichtsverlauf
3. das Verhalten der Tiere
4. die Anzahl der Eosinophilen Zellen mit Leukozyten vor und nach der Transplantation.

Während die Zählung der Eosinophilen Zellen mit Leukozyten keinen sicheren Anhalt für die Funktion der Transplantate gab, waren Überlebenszeit, Gewichtsverlauf und Verhalten der Tiere gute Kriterien.

Die Überlebenszeit nach Transplantation schwankt zwischen durchschnittlich 5 und 10 Tagen unabhängig vom Transplantationsort, der Transplantationsart und der Zufuhr von ACTH. Bei 8-tägiger Substitution mit DOCA betrug die Überlebenszeit ca. 13 Tage. Totaladrenalektomierte Ratten überlebten durchschnittlich 9 Tage bzw. 5 Tage (mit Messungen).

Der durchschnittliche Gewichtsverlust der Tiere nach Transplantation betrug bis zum Exitus ca. 18-22%. Nach Substitution mit DOCA war der Gewichtsverlust der Tiere geringer: 10% bzw. 13,4%. Bei der Kontrollserie (Totaladrenalektomie) betrug der Gewichtsverlust 16,5%.

Von den 84 Ratten, die Nebennierentransplantate erhalten hatten überlebten auf Dauer 9 Tiere. 7 Tiere auf Grund von accessorischem Nebennierenrindengewebe, nur 2 auf Grund eines eindeutig funktionierenden Transplantates.

Nach den vorgelegten Ergebnissen kann keiner der verwendeten Transplantationsmethoden der Vorzug gegeben werden.

1. Angervall, L. Adrenalektomy in pregnant rats. Effect on offspring.
Acta Endokrinologica 41 (1962) 546
2. Baule, B. Die Mathematik des Naturforschers und Ingenieurs.
Band II (1943)
3. Beer, E. Transplantation of the Adrenal Cortex for Addison's Disease.
Oppenheimer, B.S.
Ann. Surg. 100 (1934) 689
4. Bernstein, D.E. Autotransplantation of adrenal gland in the spleen and mesentery of rats.
Proc. Soc. exp. Biol.
73 (1950) 175
5. Bernstein, D.E. Autotransplantation of the Adrenal of the Rat to the Portal Circulation.
Effect of Administration of ACTH
Endokrinology 65 (1959) 343
6. Billingham, R.E. The antigenic stimulus in transplantation immunity.
Brent, L.
Medawar, P.B.
Nature 178 (1956) 514
7. Billingham, R.E. Studies of the survival of homografts skin and ovarian tissue in rats.
Parkes, A.S.
Proc. Roy. Soc. Biol. 143 (1955) 550
8. Blodinger, J. Suprarenal transplantation in the dog.
Klebanoff, H.E.
Laurens, H.
Amer. J. Physiol. 76 (1926) 151
9. Blumenthal, H.T. Survival of Guinea Pig Thyroid and Parathyroid. Autotransplants Previously Subjektet to Extremely Low Temperatures.
Walsh, L.B.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Vol. 73
No. 1 (1950) 62
10. Brooks, J.R. Adrenal Cortex Homotransplantation in the Rat.
Priario, J.C.
Scoville, A. de
Hill, G.J.
Transplantation Bulletin Vol. 26
2 (1960) 456
11. Brooks, J.R. Endokrine Tissue Transplantation
American Lecture Series, No. 501 (1962)
12. Brosig, W. Nierentransplantation Berlin (1965)
Nagel, R.

13. Bücherl, E.S.
Schwab, M. Der Einfluß der Milz auf das weiße Blutbild.
Klin. Wochenschrift (1951) 731
14. Bücherl, E.S. Grundfragen der Organtransplantation.
Klinische Medizin 4 (1963) 149
15. Bücherl, E.S. Organtransplantation und Organersatz
Grenzen unserer chirurgischen Aufgaben.
Medizinische Klinik 15 (1963) 636
16. Bücherl, E.S. Allgemeine Problematik und derzeitiger
Stand der Organtransplantation.
Langenbecks Arch. f. klin. Chir. 306
1 (1964) 5
17. Butcher, E.D. Adrenal Autotransplants With Hepatic
Portal Drainage in the Rat.
Endocrinology 43 (1948) 30
18. Burnet, F.M.
Medawar, P.B. Naturwiss. Rdsch. 13 (1960) 490
19. Carraro, A. Über Schilddrüsenverpflanzung in ver-
schiedene Organe.
Dtsch. Zeitschr. Chir. 97 (1909) 201
20. Carrel, A.
Guthrie, C.C. Transplantation of blood vessels and
organs.
Brit. med. J. 2 (1906) 1796
21. Christianson, M. The interrelationship of the adrenal
gland of mother and foetus in the rat.
J. Endocrin. 15 (1957) 17
22. Davis, M.E.
Plotz, E.J.
Plotz, E. A quantitative study of the vascu-
larity of the adrenal gland of rat
during pregnancy and after cortison
treatment.
Endocrinology 52 (1953) 164
23. Deanesly, R. Histological evolution of rat gonadal
tissue Transplanted after freezing
and thawing.
Ciba Found. Symp. (1954) 86
24. Dempster, W.J. Kidney Homotransplantation
Brit. J. Surg. 40 (1953) 447
25. Dempster, W.J. The Transplanted Adrenal Gland
Brit. J. Surg. 42 (1955) 540
26. Dougherty, T.F.
White, A. An Evaluation of Alterations produced
in lymphoid tissue by Pituitary-
Adrenal Cortical Secretion.
J. Labor. a. Clin. Med.
32 (1947) 584
27. Earle, E.R. Long-Term, Large-Scale Tissue Culture
Ciba Found. Symp. (1954) 44

28. Franksson, C. Adrenal Autotransplantation in
 Birke, G. Cushings Syndrom.
 Plantin, L.O. Acta. Chir. Scandnav. 117 (1959) 409
29. Firor, W.M. Studies on the Adrenal
 Grollman, A. Adrenalektomy in Mammals with Parti-
 cular Reference to the White Rat.
 Am. J. Physiol. 103 (1933) 686
30. Gaillard, P.J. Transplantation of cultivated para-
 thyroid gland tissue in man.
 Ciba Found. Symp. (1954) 100
31. Gemzell, C.A. Increase in the formation and se-
 van Dyke, D.C. cretion of ACTH following adrenal-
 Tobias, C.A. ectomy.
 Evans, H.M. Endokrinology 49 (1951) 325
32. Gough, M.H. Thyroid homotransplantation in the
 dog: The failure of long-term survi-
 val in diffusion chambers. Surg.52 (1962) 144
33. Gaunt, R. Colony differences in survival
 Gaunt, J.H. adrenalectomized rats.
 Tobin, C.E. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.
 32 (1935) 888
34. Graumann, W. Zum Wirkungsmechanismus des Depot-
 effekts von ACTH Präparaten.
 Klin. Wochenschr. (1956) 1265
35. Halsted, W.S. Auto- und Isotransplantation in Dogs
 of the Parathyroid Glandules.
 J. exp. Med. 11 (1909) 175
36. Hardin, C.A. Common antigenicity between
 skin grafts and total lung
 transplants.
 Transpl. Bull. 3 (1956) 45
37. Hartman, F.A. Funktionen of the Adrenal Cortex.
 Endokrinology 30 (1942) 861
38. Herzog, K.H. Entwicklungsstand der Gewebs- und
 Organtransplantation.
 Med. Klin. 33 (1963) 1325
39. Hume, D.M. Kidney transplantation
 Egdahl, R.H. Transpl. Bull. 2 (1955) 54
40. Ingle, D.J. Voluntary activity of the rat after
 Harris, R.E. destruktion of the adrenal medulla.
 Am. J. Physiol 114 (1936) 657
41. Ingle, D.J. Work apacity in the rat after des-
 Hales, W.M. truktion of the adrenal medulla.
 Haslerud, G.M. Am.J.Physiol 114 (1936) 653

42. Ingle, D.J.
Higgins, G.M. Autotransplantation and Regeneration of the Adrenal Gland. Endokrinology 22 (1938) 458
43. Ingle, D.J.
Kendall, E.C. Atrophy of the adrenal cortex of the rat produced by the administration of large amounts of cortin. Science 86 (1937) 245
44. Ingle, D.J.
Lukens, F.D.W. Reversal of Fatigue an the Adrenalek-tomized Rat by Glukose and Other Agents. Endokrinology 29 (1941) 443
45. Jaffé, H. The Transplantation of the Gunea Pig Suprarenal and the Funktioning of the Graft. J. Exper. Med. 45 (1927) 587
46. Johnson, A.
Johnson, V. Attempted Autotransplantation of Adrenal Cortex. Amer. J. Physiol. 97 (1931) 392
47. Jones, P.F. An Experimental Study of Adrenal Grafts, with Notes on an Ovarian Graft in a Yuong Woman. Ciba Found. Symp. Preservation and Transplantation of Normal Tissue (1954) 110
48. Jordan, G.J. A Pattern of Structural Change in Liver Autotransplantation. YAMA 178 (1961) 488
49. Jordan, G.J.
et al The Treatment of Hypoparathyroidism by Parathyroid Transplantation. Surgery 52 (1962) 134
50. Kendall, E.C. Hormones of the Adrenal Cortex. Endocrinology 30 (1942) 853
51. Klärner, P. Veränderungen an Nebennieren nach vielmonatiger Zufuhr von ACTH. Beitr. path. Anat. u. allg. Path. 115 (1955) 488
52. Knake, E. Über Transplantation von Lebergewebe. Virchows Arch. 319 (1950) 321
53. Knake, E. Über Transplantation von Milzgewebe. Virchows Arch. 321 (1952) 508
54. Knake, E.
Engelbart, K. Die Wiederherstellung von Schilddrüsen-parenchym nach Autotransplantation am Kaninchen. Virchows Arch. 329 (1956) 375

55. Knowlton, A.J.
Loeb, E.N.
Stoerk, H.C.
Seegal, B.C. Desoxycorticosteronacetat, the Potentiation of its Activity by Sodium Chloride. J. exp. Med. 85 (1947) 187
56. Komrad, E.L.
Wyman, L.C. Histamine Tolerance in Rats With Intramuscular Adreno-cortical Transplants. Endocrinology 49 (1951) 481
57. Kroc, R.L. Rat Ear as a Site for Adrenal Cortical Grafts and Subsequent Ear-Adrenalektomy. Endocrinology 30 (1942) 150
58. Krohn, P.L. Ovarian Homotransplantation Annals N.Y. Academy of Scie. 59 (1955) 443
59. Lanari zit. n. Woodruff
60. Langendorff, H.
Tonutti, E. Zur Regulation des weißen Blutbildes. Lymphozyten und Nebennierenrindenfunktion. Ärztl. Forsch. 3 (1950) 197
61. Loeb, L. Multiple transplantations of thyroid and the lymphocytic reaktion. J. med. Res. 30 (1918) 71
62. Lexer, E. Die Freien Transplantationen (Kap. 6 Verpflanzung der Nebenniere). Neue Dtsch. Chirurg. 26 (1919) 125
63. Liebegott, G. Nebennieren Path. d. Laboratoriumstiere (Cohrs-Jaffé - Meesen) Band 1 (1958) 501
64. Loeb, R.F.
Atchley
Stahl The Role of Sodium in Adrenal Insufficiency. YAMA 104 (1935) 2149
65. Longmire, J.
Cannon, J.A.
Weber, R.A. General Surgical Problems of Tissue Transplantation. Ciba Found. Symp. Preservation and Transplantation of Normal Tissues (1954) 23
66. Maatz, R. Klinische Erfahrungen mit dem eiweiß-armen Tierspan. Langenbecks Arch. klin. Chir. 292 (1959) 831
67. Mann, F.C.
Priestley, J.T.
Markowitz, J.
Yater, W.M. Transplantation of the intact mammalian haert. Arch. Surg. 26 (1933) 219

68. Mac Parland, W.E. Adrenal Cortical Funktion Independent of Direct Nervous Action. A Neurological Study of Normal Denervated and Transplantated Adrenal Glands of Albino Rats. J. Exp. Zool. 95 (1944) 345
69. Mc Phail, M.K. Read, H.C. Regeneration of Adrenal Gland Following Enukleation and Transplantation With special Reference to the X Zone. Endocrinology 31 (1942) 486
70. Medawar, P.B. General Problems of Immunity Preservation and Transplantation of normal Tissues. Ciba Found. Symp. (1954)
71. Merrill, J.P. zit. n. Bücherl
72. Meyer, R.K. Induktion of Implantation in the Ovariectomized Progesterone Treated Rat after Adrenalektomy. J. Endocrin. 24 (1962) 77
73. Murray, J.E. zit. n. Bücherl
74. Odenthal, J. Zur Frage einer selektiven Atrophie der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde nach DOC-Zufuhr. Endokrinologie 29 (1952) 305
75. Parkes, A.S. Viability of Adrenocortical Tissue Transplanted after Freezing and Thawing. Proc. Roy. Soc. 144 (1955) 314
76. Pencharz, R.I., J.M. Olmsted, W. Girargossintz, G. Results of Total and Partial Adrenalectomy and Adrenal Transplantation in the Albino Rat. Science 72 (1930) 175
77. Pencharz, R.I., J.M. Olmsted, W. Transplants of Adrenal Cortex into Rat Ovaries. Proc. Soc. exp. Biol. 28 (1931) 600
78. Randolph, Th.G. Differentiation and Enumeration of Eosinophils in the Counting Chamber with a Glycol Stain; a valuable Technique in Appraising ACTH Dosage. J. Laborat. Clin. Med. 34 (1949) 1696

79. Richter, C.P. The Spontaneous Activity of Adrenal-ectomized Rats Treated with Replace-ment and other Therapy. Endokrinology 20 (1936) 657
80. Richter, C.P.
Rogers, Ph. V.
Hall, C.E. Failure of Salt Replacement Therapy in Adrenalektomized Recently Captured Wild Norway Rats. Endokrinology 46 (1950) 233
81. Ricken, D.
Vorlaender, K.O. Transplantationsimmunität, Immuno-toleranz und Runt - Disease. Deutsch. Med. Wochenschr. 49 (1963) 2393
82. Sayegh, S.F.
Creech, jun. O. Transplantation of the homologous canine heart. J. Thorac. Surg 34 (1957) 692
83. Sayers, G.
Sayers, M.A.
Liang, T.Y.
Long, C.N.H. The Effect of Pituitary Adrenotro-phic Hormone on the Cholesterol and Ascorbic Acid Contents of the Adrenal of the Rat and Guinea Pig. Endokrinology 38 (1946) 1
84. Scheiffart, F. Immunpathologische Probleme bei der Organtransplantation. Dtsch. Med. Wochenschr. 86 (1961) 1329
85. Schermer, S. Blut und blutbildende Organe (Ratte). Aus Pathologie der Laboratoriums-tiere (Cohrs-Jaffé-Meesen) 1 (1958) 187
86. Selye, H. Studies on Adaptation Endokrinology 21 (1937) 169
87. Selye, H. Blood Sugar and Chloride Changes in Adrenalektomized Rats During Adaptation to Various Stimuli. Proc. Soc. exp. Biol. 38 (1938) 728
88. Selye, H. Das allgemeine Adaptations-Syndrom und die Adaptations-Krankheiten. Med. Welt 1 (1951) 46, 81
89. Sisson, E.D.
March, B. Endokrinology 19 (1935) 389
Some Factors Influencing the Length of Survival Following Bilateral Suprarenalectomy.
90. Smith, A.U.
Parkes, A.S. Storage and Homografting of Endo-crine Tissues. Ciba Found. Symp. Preservation and Transplantation of Normal Tissues (1954) 76

91. Smith, A.U. Biologica Effects of Freezing and Supercooling. London (1961) S.202-204
92. Snell, G.D. The terminology of Tissue transplan-
tation.
Transplantation Vol. 2 Nr. 5
(1964) 655
93. Swann, H.G. The Pituitary-Adrenocortical Relation-
ships.
Physiol. Rev. 20 (1940) 493
94. Thiersch, C. Über Hautverpflanzung.
Zentrbl. Chirurgie
13 No. 24 (1886) 17
95. Thorn, G.W.
 Forsham, P.H.
 Prunty, F.T.G.
 Hills, A.G. A Test for Adrenal Cortical Insuffi-
ciency.
YAMA 137 (1948) 1005
96. Welch, C.S. A note on the transplantation of the
whole liver in dogs.
Transpl. Bull. 2 (1955) 54
97. Weiser, R.S.
 Norris, E.R. The Influence of Environmental
Temperature and Salts upon the Survival
Periods of Adrenalectomized Rats.
Endokrinology 20 (1936) 556
98. Winter, C.A.
 Silber, R.H.
 Stoerk, H.C. Produktion of Reversible Hypoadrena-
corticism in Rats by Prolonged
Administration of Cortisone.
Endokrinology 47 (1950) 60
99. Woodruff, M.F.A.
 Boswell, T. The Effect of Cortisone and ACTH
on Adrenal Transplants in the Rat.
J. Endokrinology 10 (1953) 86
100. Woodruff, M.F.A. The Transplantation of Tissues and
Organs. (1960) S. 3-38; S. 478-483.
101. Wyman, L.C.
 et al Relation of Number of Transplants to
Total Volume of Regenerating Adreno-
cortical Tissue.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 96
(1957) 249
102. Wyman, L.C.
 tum Suden, C. The Growth of Transplanted Cortical
Tissue in the Rat. Studies on
Suprarenal Insufficiency.
Am. J. Physiol. 101 (1932) 662
103. Wyman, L.C.
 tum Suden, C. Faktors Determinig and Limiting
the Growth of Transplanted
Suprarenal Cortical Tissue.
Endokrinology 21 (1937) 523

104. Wyman, L.C.
tum Suden, C. The Funktional Efficiency of
Transplanted Adrenal Cortical
Tissue.
Endocrinology 21 (1937) 587
105. Woodruff, M.F.A. Spezifische immunologische
Toleranz.
Klin. Wochenschr. 6 (1958) 17
106. Zuidema, G.D.
et al Transplantation of Autologous Canine
Thyroid.
Arch. Surgery 86 (1963) 246

Lebenslauf

Am 21. Oktober 1940 wurde ich, Sibylle Stockmann geborene von Borries, als Tochter des Komponisten Fritz von Borries und seiner Ehefrau Katharina geborene Riepl in Berlin geboren. Anfang 1945 wurden wir nach Thüringen evakuiert und kehrten 1952 wieder nach Berlin zurück.

Am 1. März 1960 bestand ich das Abitur an der Sophie-Charlotte-Schule in Berlin-Charlottenburg. An der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin wurde ich am 31. Mai 1960 immatrikuliert. Abgesehen von einer Famulatur in Wien, studierte ich sämtliche 11 Semester in Berlin und bestand hier am 24. März 1966 das Medizinische Staatsexamen.

Seit dem 19. Juni 1965 bin ich mit dem Arzt Ulf Stockmann verheiratet.

Bisher absolvierte ich einen Teil meiner Medizinalassistentenzeit unter Herrn Professor Pfeffer (Innere Medizin) und Herrn Professor Bücherl (Chirurgie).

